

INSTITUTO UNIVERSITÁRIO EGAS MONIZ

MESTRADO INTEGRADO EM CIÊNCIAS FARMACÊUTICAS

NOVOS MECANISMOS DE PAGAMENTO E AVALIAÇÃO ECONÓMICA DE ANTIBIÓTICOS EM PORTUGAL

Trabalho submetido por
Rita Salgado Ferreira
para a obtenção do grau de Mestre em Ciências Farmacêuticas

novembro de 2024

INSTITUTO UNIVERSITÁRIO EGAS MONIZ

MESTRADO INTEGRADO EM CIÊNCIAS FARMACÊUTICAS

NOVOS MECANISMOS DE PAGAMENTO E AVALIAÇÃO ECONÓMICA DE ANTIBIÓTICOS EM PORTUGAL

Trabalho submetido por
Rita Salgado Ferreira
para a obtenção do grau de **Mestre** em Ciências Farmacêuticas

Trabalho orientado por
Mestre Paulo Mendes Jorge Margarido

e coorientado por
Pedro José Lourenço Portada Labisa

novembro de 2024

Agradecimentos

A toda a minha família, por estarem sempre presentes em todas as etapas da minha vida.

Aos colegas que conheci ao longo do curso, que me incentivaram e contribuíram para tornar esta jornada melhor.

Ao Prof. Paulo Margarido, por ter aceite o meu convite para orientação da tese, assim como a ajuda prestada no decorrer desta.

Ao meu coorientador, Prof. Pedro Labisa, por toda a disponibilidade e incentivo na realização deste trabalho.

Aos restantes docentes, agradeço toda a aprendizagem e conhecimentos transmitidos.

À Egas Moniz por me ter acolhido durante estes 5 anos de formação.

Resumo

O aparecimento das resistências antimicrobianas (RAM) representa uma ameaça crescente para a sustentabilidade dos sistemas de saúde e para a eficácia dos tratamentos. A indisponibilidade de antibióticos de primeira linha, seja devido a ruturas de stock ou ao desenvolvimento de resistências, pode levar à prescrição de alternativas mais caras, com maior potencial de efeitos colaterais e resistência adicional.

Este estudo tem como objetivo principal analisar e comparar os modelos de avaliação e financiamento de antibióticos em países europeus, nomeadamente a Suécia, o Reino Unido e Portugal, com o intuito de identificar boas práticas e propor melhorias para o contexto português.

No Reino Unido, foram testadas abordagens inovadoras, como o modelo de subscrição-pagamento e uma nova abordagem para as Avaliações de Tecnologias de Saúde (HTA) dos antibióticos. Na Suécia, embora os esforços tenham sido limitados a estudos piloto, práticas semelhantes têm sido exploradas.

Para demonstrar que os modelos implementados na Suécia e no Reino Unido possivelmente estão a ter sucesso podemos analisar dois indicadores principais: a taxa de mortalidade atribuídas às RAM e o número de antibióticos aprovados e comercializados. Em 2019 a Suécia apresentou uma taxa de mortalidade atribuída às RAM de 5,7 mortes por cada 100.000 habitantes. Embora o Reino Unido tenha uma taxa de mortalidade atribuída às RAM mais alta que a Suécia (11,3 por cada 100.000 habitantes) este valor continua a ser inferior ao apresentado por Portugal (20,9 por 100 000 habitantes) Em relação ao número de antibióticos comercializados em cada país, dos 12 novos antibióticos aprovados pela EMA entre 2010 e 2019, a Suécia comercializou 8, o Reino Unido 9 e Portugal 4.

Esta revisão identifica mecanismos que possam ser implementados em Portugal de avaliação o financiamento de antibióticos, com base nas boas práticas internacionais, garantindo a sustentabilidade do sistema de saúde e enfrentando o desafio da resistência antimicrobiana.

Palavras-chave: Avaliação de tecnologias de saúde, Financiamento, Antibióticos, Portugal, Suécia, Reino Unido, Subscrição-pagamento

Abstract

The emergence of antimicrobial resistance (AMR) poses a growing threat to the sustainability of healthcare systems and the effectiveness of treatments. The unavailability of first-line antibiotics, whether due to stock shortages or resistance development, can lead to the prescription of more expensive alternatives with a higher potential for side effects and further resistance.

This study aims to analyse and compare antibiotic evaluation and payment models in European countries, specifically Sweden, the United Kingdom, and Portugal, in order to identify best practices and propose improvements for the Portuguese context.

In the United Kingdom, innovative approaches for antibiotics have been tested, such as the subscription-payment model and a new approach to Health Technology Assessments (HTA). In Sweden, although efforts have been limited to pilot studies, similar practices have been explored.

To demonstrate the potential success of the models implemented in Sweden and the United Kingdom, we can analyse two main indicators: the mortality rate attributable to AMR and the number of approved and marketed antibiotics. In 2019, Sweden reported an AMR-attributable mortality rate of 5,7 deaths per 100,000 inhabitants. Although the United Kingdom has a higher AMR-attributable mortality rate than Sweden (11,3 per 100,000 inhabitants), this value remains lower than that of Portugal (20,9 per 100,000 inhabitants). Regarding the number of marketed antibiotics in each country, of the 12 new antibiotics approved by the EMA between 2010 and 2019, Sweden marketed 8, the United Kingdom 9, and Portugal 4.

This review identifies mechanisms for antibiotic evaluation and financing that could be implemented in Portugal, based on international best practices, ensuring the sustainability of the healthcare system and addressing the challenge of antimicrobial resistance.

Keywords: Health Technology Assessment, Payment, Antibiotics, Portugal, Sweden, United Kingdom, Subscription-payment

Índice

Resumo	1
Abstract	3
Índice	5
Índice de figuras	7
Índice de tabelas	9
Lista de abreviaturas	11
1. Introdução	13
1.1. Contextualização do problema	13
1.2. Evolução das Resistências Antimicrobianas	16
1.2.1. Panorama Global	17
1.2.2. Panorama europeu	19
1.2.3. Impacto social, económico e clínico das resistências antimicrobianas	21
1.3. Modelos tradicionais avaliação de antibióticos – Health technology assessment	23
1.3.1. Elementos de valor dos antibióticos	25
1.4. Mecanismos para incentivar a investigação e desenvolvimento de novos antibióticos	30
1.4.1. Mecanismos “Push”	30
1.4.2. Mecanismos “Pull”	31
2. Objetivos	33
3. Metodologia	35
4. Resultados	37
4.1. Reino Unido	37
4.1.1. Modelo de subscrição pagamento do Reino Unido.....	37
4.1.2. Avaliação de tecnologias de saúde no Reino Unido	39
4.2. Suécia	42
4.2.1. Avaliação de tecnologias de saúde	42
4.2.2. Modelo de financiamento de antibióticos – estudo piloto	43
4.3. Portugal	44
4.3.1. Avaliação de tecnologias de saúde	44
4.3.2. Avaliação de antibióticos	45
4.3.3. Modelo de financiamento	47
4.4. Análise comparativa	47

5.	Discussão	51
6.	Conclusões	55
	Bibliografia	57

Índice de figuras

Figura 1 – Desenvolvimento de antibióticos, classes de antibióticos e resistências antimicrobianas entre 1910 e 2020.

Figura 2 – Antibióticos em desenvolvimento em dezembro de 2023 para os microrganismos prioritários, *Clostridium difficile*, *Mycobacterium tuberculosis* e *Helicobacter pylori*

Figura 3 – Média de novos antibióticos desenvolvidos e tornados obsoletos por ano (2015)

Figura 4 – Resistência da *E. coli* a cefalosporinas de terceira geração

Figura 5 – Resistência da *Klebsiella pneumoniae* aos carbapenemos

Figura 6 - Índice de resistência a medicamentos dos países para 5 ou mais microrganismos e 15 ou mais combinações microrganismo-antibiótico, para pelo menos um ano entre 2012 e 2015

Figura 7 – Consumo de antimicrobianos para uso sistémico em DDD/1000 habitantes/dia em países da União Europeia em 2022

Figura. 8 – Previsão de mortes causadas pelas resistências antimicrobianas no ano de 2050

Figura. 9 – Elementos de valor dos antibióticos, refletidos nos ganhos de saúde da população

Figura 10 – Resumo do processo de aquisição

Figura 11 – Processo de avaliação de medicamentos no SiNATS

Figura 12 –Taxa de mortalidade bruta global associada às RAM em 2019. PRT=Portugal (Azul); GBR=Reino Unido (Verde); SEW=Suécia (Laranja)

Índice de tabelas

Tabela 1 – Antibióticos aprovados pela FDA, EMA, PMDA ou Health Canada no período de 1 de janeiro de 2010 a 31 de dezembro de 2019 e datas de aprovação pela FDA e EMA.

Tabela 2 - Lista de microrganismos prioritários da OMS

Tabela 3 – Percentagem de *E. coli* resistente a cefalosporinas de terceira geração, *Klebsiella pneumoniae* aos carbapenemos e DRI de diversos países

Tabela 4 – Índice de resistência a medicamentos dos países pertencentes à Europa para 5 ou mais microrganismos e 15 ou mais combinações microrganismo-antibiótico, para pelo menos um ano entre 2012 e 2015

Tabela 5 - Elementos normalmente incluídos nas avaliações padrão de tecnologias de saúde (HTA) e elementos considerados adicionais para os antimicrobianos normalmente não incluídos nas HTA tradicionais

Tabela 6 – Resumo dos elementos de valor tipicamente incluídos nas HTA e elementos adicionais para os antimicrobianos

Tabela 7 – Exemplos de mecanismos push e respetivas vantagens e desvantagens

Tabela 8 – Exemplos de mecanismos pull e respetivas vantagens e desvantagens

Tabela 9 - Pontos recomendados para cada critério clínico avaliado durante a seleção de antibióticos a incluir no modelo de subscrição-pagamento do Reino Unido

Tabela 10 - Pontos recomendados para cada critério não clínico avaliado durante a seleção de antibióticos a incluir no modelo de subscrição-pagamento do Reino Unido

Tabela 11 – Aspectos principais do estudo piloto realizado em 2023 na Suécia

Tabela 12 – Aspectos principais do estudo piloto realizado em 216 para antibióticos hospitalares na Suécia

Tabela 13 – Conclusões principais do estudo piloto realizado em 216 para antibióticos hospitalares na Suécia

Tabela 14 - Antibióticos comercializados em Portugal com relatório público de avaliação

Tabela 15 - Antibióticos aprovados pela FDA e EMA no período de 1 de janeiro de 2010 a 31 de dezembro de 2019. Comercialização no Reino Unido, Suécia e Portugal

Tabela 16 – Mortes relacionadas com infeções ou RAM em 2019, no Reino Unido, Suécia e Portugal

Lista de abreviaturas

AIM – Autorização de introdução no mercado

AM – Antibiótico

CATS - Comissão de Avaliação de Tecnologias da Saúde

DCI - Denominação Comum Internacional

DRI - Índice de Resistência a Medicamentos

EMA - European Medicines Agency

EEPRU - Policy Research Unit in Economic Evaluation of Health and Care Interventions

FDA - Food and Drug Administration

GLASS - Global Antimicrobial Resistance and Surveillance System 2022

HTA – Avaliação de tecnologias de saúde

ICER - Relação Incremental de Custo-Efetividade

IDSA - Sociedade Americana de Doenças Infeciosas

ITU – infecções do trato urinário

MRSA - *Staphylococcus aureus* resistente à meticilina

MTA - avaliação de múltiplas tecnologias

NICE - National Institute for Health and Care Excellence

NHS - Serviço Nacional de Saúde do Reino Unido

OCDE - Organização para a Cooperação e Desenvolvimento Económico

OMS - Organização Mundial da Saúde

PMDA - Japanese Pharmaceuticals and Medical Devices Agency

QALYs – Anos de vida ajustados pela qualidade

RAM - Resistência antimicrobiana

SBU - Swedish Agency for Health Technology Assessment and Assessment of Social Services

SiNATS - Sistema Nacional de Avaliação de Tecnologias de Saúde

STA - avaliação de uma única tecnologia

SNS - Serviço Nacional de Saúde

VRE – Enterococcus resistentes à vancomicina

VRSA - *Staphylococcus aureus* resistentes à vancomicina

1. Introdução

“The time may come when penicillin can be bought by anyone in the shops. Then there is the danger that the ignorant man may easily underdose himself and by exposing his microbes to non-lethal quantities of the drug make them resistant.” Alexander Fleming, Nobel Lecture, December 11, 1945

1.1.Contextualização do problema

Durante o período pós segunda Guerra Mundial, houve um grande desenvolvimento de antibióticos, com um número elevado destes a entrar no mercado entre 1940 e 1970. A partir de 1980 houve uma queda abrupta no desenvolvimento de novos antibióticos (Figura 1). Uma das causas identificadas, foi a crescente dificuldade na investigação e desenvolvimento de novos agentes ativos nos microrganismos existentes.(1)

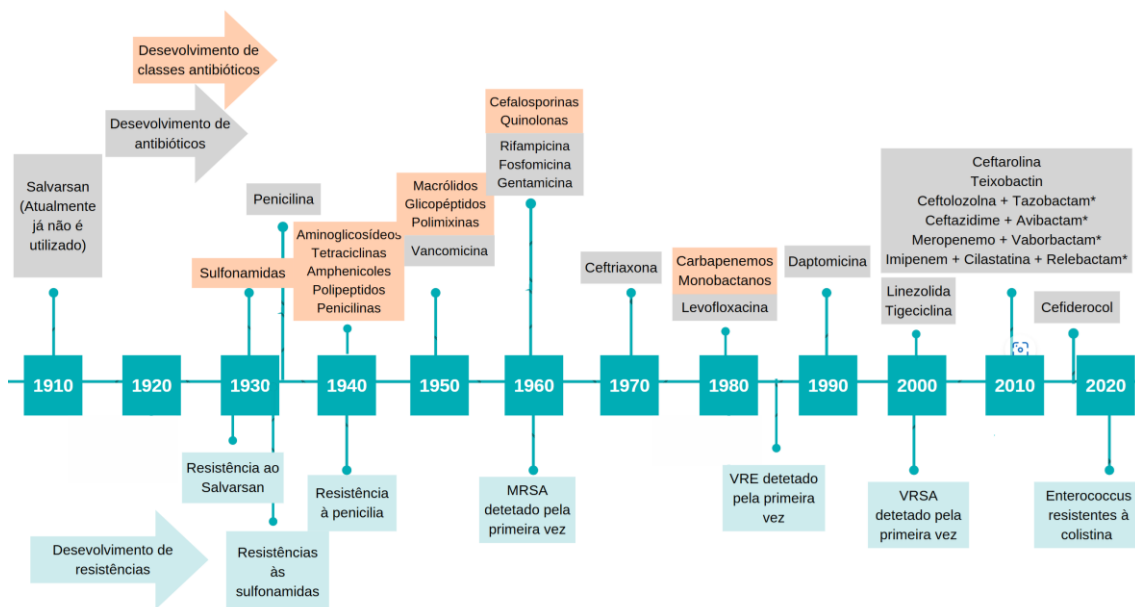


Figura 1 – Desenvolvimento de antibióticos, classes de antibióticos e resistências antimicrobianas entre 1910 e 2020. MRSA – *Staphylococcus aureus* resistentes à meticilina; VRE – *Enterococcus* resistentes à vancomicina; VRSA - *Staphylococcus aureus* resistentes à vancomicina; (2–5)

Em 2010, a Sociedade Americana de Doenças Infecciosas (IDSA) fez um apelo para que fossem desenvolvidos 10 novos antibióticos até 2021. Este objetivo foi alcançado em termos de aprovações de novos medicamentos, mas o acesso real dos pacientes depende dos lançamentos comerciais em vários países. Numa revisão realizada em 2021, foram incluídos todos os antibióticos com o código J01 na classificação Anatômico-Terapêutica-Química (ATC), que foram aprovados pela Food and Drug Administration (FDA) dos Estados Unidos, pela European Medicines Agency (EMA), pela Health Canada ou pela Japanese Pharmaceuticals and Medical Devices Agency

(PMDA) no período de 1º de janeiro de 2010 a 31 de dezembro de 2019. Na tabela 1, estão listados os 16 antibióticos incluídos, bem como as datas de aprovação dos antibióticos pela FDA (Food and Drug Administration) dos Estados Unidos e pela EMA (European Medicines Agency).(6)

	Aprovado pela FDA	Aprovado pela EMA
Cefiderocol	14/11/2019	23/04/2020
Lascufloxacin	Não	Não
Lefamulin	19/08/2019	27/07/2020
Imipenem-cilastatin/relebactam	16/07/2019	13/02/2020
Omadacycline	02/10/2018	Não
Sarecycline	01/10/2018	Não
Eravacycline	27/08/2018	20/09/2018
Plazomicin	25/06/2018	Não
Meropenem/vaborbactam	29/08/2017	20/11/2018
Delafoxacin	19/06/2017	16/12/2019
Ceftazidime/avibactam	25/02/2015	23/06/2016
Ceftolozane/tazobactam	14/12/2014	18/09 2015
Oritavancin	06/08/2014	18/03/2015
Tedizolid	20/06/2014	23/03/2015
Dalbavancin	23/05/2014	19/02/2015
Ceftaroline	29/10/2010	22/08/2012

Tabela 1 – Antibióticos aprovados pela FDA, EMA, PMDA ou Health Canada no período de 1 de janeiro de 2010 a 31 de dezembro de 2019 e datas de aprovação pela FDA e EMA.(6)

Foram analisados os países do G7 e outros sete países desenvolvidos da Europa, com o objetivo de verificar em quais deles os antibióticos já se encontram comercializados. A maioria dos 16 antibióticos identificados apenas se encontra disponível em três países — Estados Unidos, Reino Unido e Suécia — enquanto os outros 11 países desenvolvidos tem acesso a menos da metade destes medicamentos.(6)

Atualmente, há 97 antibióticos em desenvolvimento, (figura 2) (7) mas poucos avançam para as fases finais de teste e comercialização. Este cenário é agravado pelo fato de o número de antibióticos que se tornam ineficazes, devido à resistência microbiana, superar o número de novos antibióticos aprovados. (8)(figura 3) Em 2024, a Organização Mundial da Saúde (OMS) destacou uma lista de microrganismos prioritários (tabela 2) para os quais novos antimicrobianos são urgentemente necessários devido ao aumento da resistência. Entre os microrganismos críticos estão *Acinetobacter baumannii*, *Pseudomonas aeruginosa* e *Enterobacterales resistentes* a carbapenemos, como *Klebsiella pneumoniae* e *Escherichia coli*. (9)

Prioridade	Microrganismos	Resistência
Prioridade 1: Crítica	<i>Acinetobacter baumannii</i>	Resistente a carbapenemos
	<i>Pseudomonas aeruginosa</i>	Resistente a carbapenemos
	<i>Enterobacteriaceae</i>	Resistente a carbapenemos, produtora de ESBL
Prioridade 2: Alta	<i>Enterococcus faecium</i>	Resistente à vancomicina
	<i>Staphylococcus aureus</i>	Resistente à meticilina, vancomicina-intermediário e resistente
	<i>Helicobacter pylori</i>	Resistente à claritromicina
	<i>Campylobacter spp.</i>	Resistente a fluoroquinolonas
	<i>Salmonellae</i>	Resistente a fluoroquinolonas
	<i>Neisseria gonorrhoeae</i>	Resistente a cefalosporinas e fluoroquinolonas
Prioridade 3: Média	<i>Streptococcus pneumoniae</i>	Não suscetível à penicilina
	<i>Haemophilus influenzae</i>	Resistente à ampicilina
	<i>Shigella spp.</i>	Resistente a fluoroquinolonas

Tabela 2 - Lista de microorganismos prioritários da OMS(10)

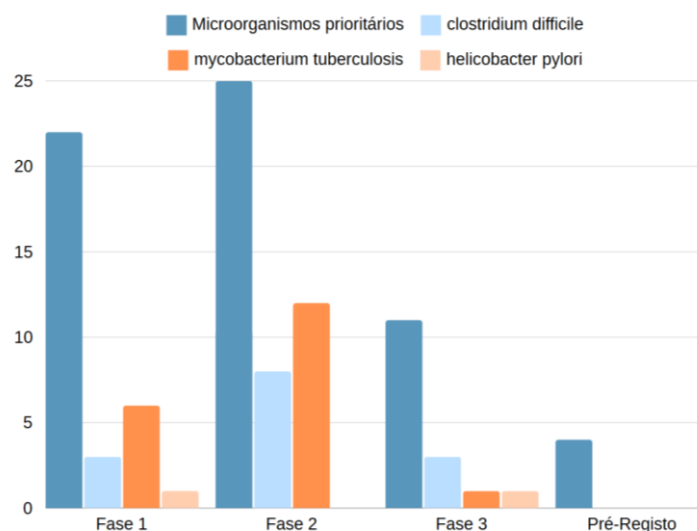


Figura 2 – Antibióticos em desenvolvimento em dezembro de 2023 para os microorganismos prioritários, *Clostridium difficile*, *Mycobacterium tuberculosis* e *Helicobacter pylori*(7)

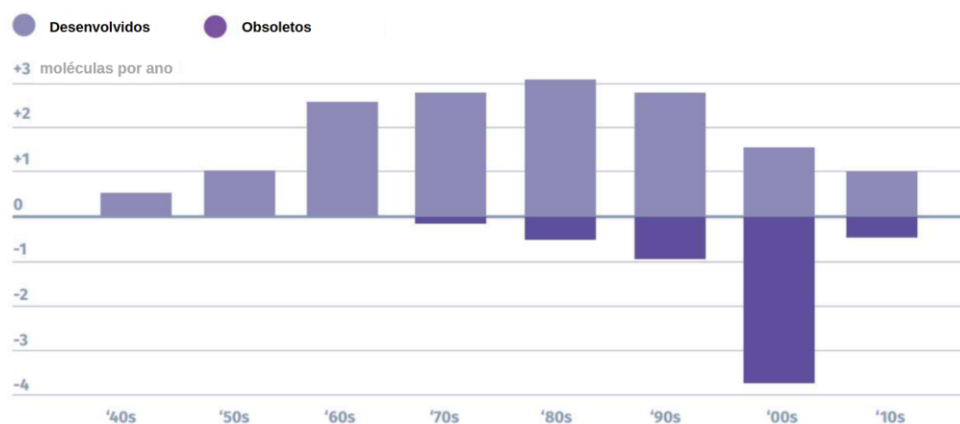


Figura 3 – Média de novos antibióticos desenvolvidos e tornados obsoletos por ano (2015) (8)

No geral, a quantidade de antibióticos existentes e recentemente aprovados são insuficientes para enfrentar o desafio do aumento da emergência e disseminação da resistência antimicrobiana.(7)

1.2.Evolução das Resistências Antimicrobianas

A resistência antimicrobiana (RAM) é um problema crescente que ameaça a eficácia dos tratamentos com antibióticos e a saúde pública global. (8)

A resistência pode ocorrer quando microrganismos, como bactérias evoluem e desenvolvem mecanismos de resistência aos medicamentos utilizados para combatê-los.(8) Esta resistência compromete a eficácia dos agentes antimicrobianos, tornando infecções comuns mais difíceis de tratar e aumentando o risco de complicações e mortalidade.(11) A resistência surge por meio de vários processos biológicos. Por exemplo, pode ser adquirida por mutações genéticas nos cromossomas, pela transferência horizontal de genes, onde a aquisição de um gene é transmitida entre microrganismos por plasmídeos e outras formas, ou por herança direta de uma célula parental (transferência vertical de genes).(12)

O papel do uso de antimicrobianos na indução de resistência é específico para cada antimicrobiano e para cada organismo. Portanto, a correlação entre consumo e resistência para qualquer antimicrobiano específico é difícil de estabelecer por diferentes fatores. Esses fatores significam que uma abordagem uniforme para eliminar a resistência não é possível. Por exemplo, não se pode assumir que, uma vez desenvolvida resistência a um certo antibiótico, a redução do seu uso resultará na erradicação completa da resistência.(12)

1.2.1. Panorama Global

Globalmente, as RAM têm se tornado uma preocupação crescente. A Organização Mundial da Saúde relata que a resistência antimicrobiana está a aumentar, particularmente para infeções bacterianas comuns. (13) A crescente resistência a antibióticos de última linha, como os carbapenemos, é alarmante e reduz as opções de tratamento para infeções graves. Os fatores que contribuem para o aumento da RAM incluem o uso excessivo e inadequado de antibióticos, tanto em humanos quanto em animais, e a falta de novas terapias antimicrobianas. (14)

O relatório “Global Antimicrobial Resistance and Surveillance System 2022 (GLASS)” refere níveis alarmantes de resistência entre bactérias comuns. Em 76 países foi relatado uma média de 42% de *E. coli* resistente a cefalosporinas de terceira geração (Figura 4 e tabela 3) e 35% de *Staphylococcus aureus* resistente à meticilina. Para infeções urinárias causadas por *E. coli*, 1 em cada 5 casos apresentou suscetibilidade diminuída a antibióticos padrão como a ampicilina, cotrimoxazole e fluoroquinolonas. A *Klebsiella pneumoniae*, comum em infeções intestinais, também apresentou níveis elevados de resistência a antibióticos críticos, como os carbapenemos, para os quais já se observa resistência em várias regiões. (Figura 5 e tabela 3) (13)

As resistências antimicrobianas são um problema de todos os países não interessando o seu nível de desenvolvimento, pois a sua disseminação não conhece fronteiras.(13) O Índice de Resistência a Medicamentos (DRI) é uma medida composta que combina a eficácia dos antibióticos no tratamento de infeções com o seu uso na prática clínica. Na Figura 6 podemos observar o DRI de diversos países para 5 ou mais microrganismos e 15 ou mais combinações microrganismo-antibiótico, para pelo menos um ano entre 2012 e 2015.(15)

Nos países desenvolvidos, o uso de antibióticos é mais controlado por meio de regulamentações rigorosas. No entanto, infeções por bactérias resistentes, como o *Staphylococcus aureus* resistente à meticilina (MRSA) e a *Escherichia coli* resistentes a várias classes de antibióticos, continuam a ser uma preocupação significativa.(13)

Por outro lado, nas regiões menos desenvolvidas, o controlo sobre o uso de antibióticos é menos rigoroso, resultando num aumento de infeções resistentes. (Figura 6) A pouca disponibilidade de diagnósticos e vacinas adequadas, o acesso limitado a água limpa e condições de saneamento e a falta de conhecimento e informação são fatores

determinantes.(13) Conforme ilustrado nas figuras 4 e 5, observa-se que países em desenvolvimento frequentemente não possuem dados adequados sobre o desenvolvimento de resistências antimicrobianas. Quando esses dados estão disponíveis, os níveis de resistência são consideravelmente mais elevados em comparação aos países desenvolvidos, evidenciando a disparidade no controlo e monitorização das RAM.(15)

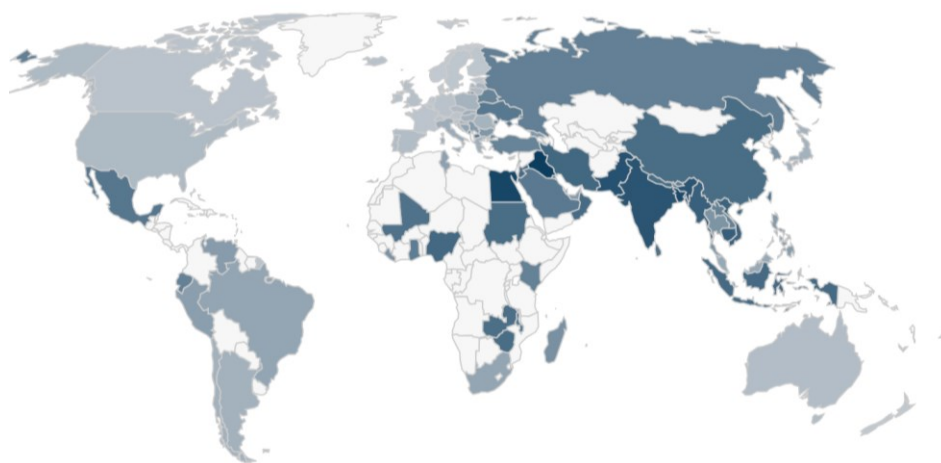


Figura 4 – Resistência da *E. coli* a cefalosporinas de terceira geração (15)

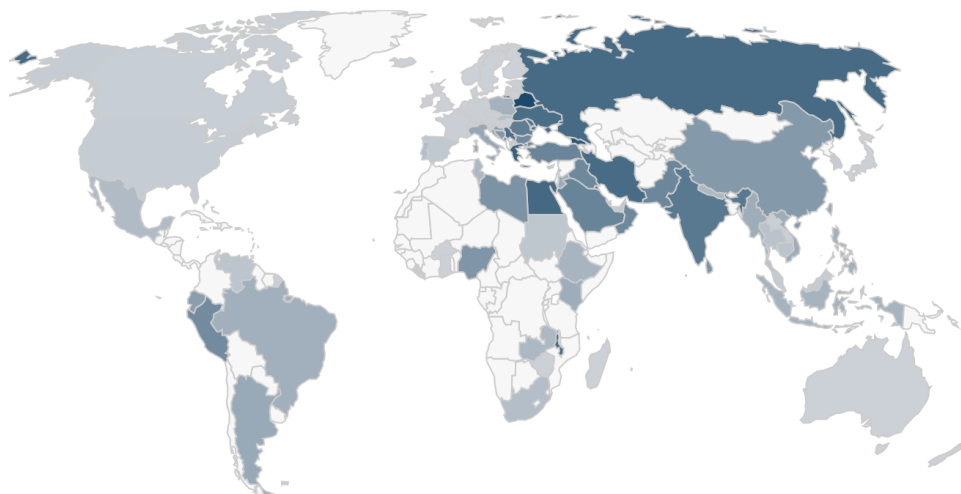
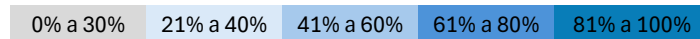


Figura 5 – Resistência da *Klebsiella pneumoniae* aos carbapenemos (15)

	E. Coli / Cefalosporinas 3ª geração	Klebsiella pneumoniae / Carbapenemos	DRI (2015)
Alemanha	9% resistentes	0% resistentes	27
	29021 isolados testados	6538 isolados testados	
Egipto	90% resistentes	67% resistentes	-
	48 isolados testados	206 isolados testados	
Estados Unidos da América	15% resistentes	3% resistentes	13
	16453 isolados testados	5203 isolados testados	
Itália	24% resistentes	27% resistentes	47
	21153 isolados testados	8760 isolados testados	
Índia	80% resistentes	57% resistentes	71

	2500 isolados testados	2610 isolados testados	
Irake	95% resistentes	47% resistentes	-
	39 isolados testados	47 isolados testados	
Portugal	13% resistentes	12% resistentes	44
	5615 isolados testados	2520 isolados testados	
Suécia	7% resistentes	0% resistentes	6
	10633 isolados testados	1997 isolados testados	
Tuquia	50% resistentes	49% resistentes	55
	>30* isolados testados	>30* isolados testados	
Reino Unido	11% resistentes	0% resistentes	45
	>30* isolados testados	>30* isolados testados	



* Não foi reportado o número exato de isolados testados

Tabela 3 – Percentagem de *E. coli* resistente a cefalosporinas de terceira geração, *Klebsiella pneumoniae* aos carbapenemos e DRI de diversos países

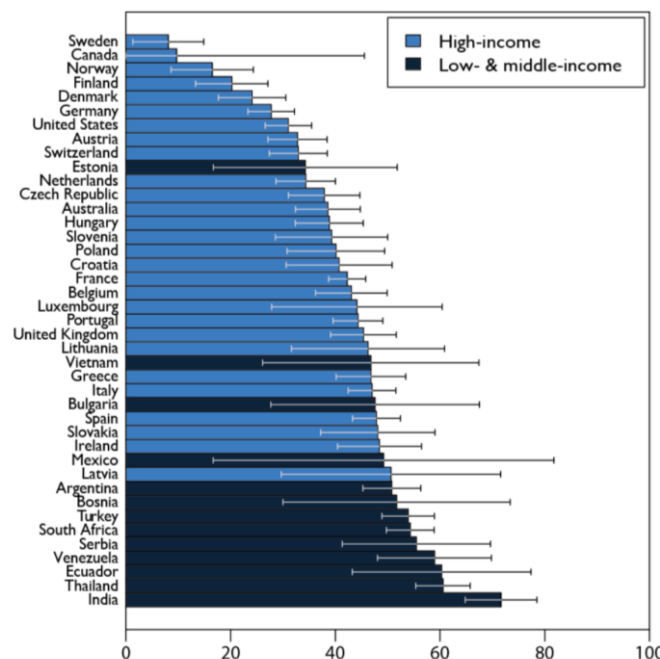


Figura 6 - Índice de resistência a medicamentos dos países para 5 ou mais microrganismos e 15 ou mais combinações microrganismo-antibiótico, para pelo menos um ano entre 2012 e 2015 (16)

1.2.2. Panorama europeu

Como mencionado anteriormente, o Índice de Resistência a Medicamentos (DRI) é uma medida composta que avalia a eficácia dos antibióticos no tratamento de infecções em conjunto com seu uso na prática clínica. Esse índice permite observar que, na Europa, a resistência antimicrobiana varia significativamente entre os países, refletindo diferentes padrões de uso de antimicrobianos e práticas de controle de infecções. (Tabela 4)

Países nórdicos, como Suécia, Finlândia, Noruega e Dinamarca, apresentam os menores valores de DRI na Europa, indicando um uso mais responsável e controlado de

antibióticos. Por outro lado, países como Letônia, Bósnia e Herzegovina, Turquia, Sérvia e Romênia têm os maiores valores de DRI, sugerindo maiores níveis de resistência a antibióticos.

A Romênia, em particular, destaca-se tanto pelo elevado DRI quanto pelo alto consumo de antibióticos. Em 2022, a Romênia estava entre os países com maior consumo de antibióticos, junto com Chipre e Grécia (Figura 7). Esse consumo elevado de antimicrobianos pode estar diretamente relacionado ao aumento da resistência e, consequentemente, com os altos valores do DRI no país. Em contraste, países como Estônia, Noruega, Finlândia e Eslovênia apresentaram os menores níveis de consumo de antibióticos.

Portugal, com um DRI de 44, situa-se aproximadamente no meio em comparação com outros países europeus. Em termos de consumo de antibióticos, o país apresentou um consumo de 18,8 DDD/1000 habitantes/dia, um valor relativamente moderado (Figura 7). No entanto, a falta de dados de consumo da Suécia, do Reino Unido e da Turquia torna difícil uma comparação mais ampla.

	DRI (2015)
Suécia	6
Noruega	9
Dinamarca	15
Finlândia	18
Alemanha	27
Áustria	32
Suíça	33
Estônia	34
Holanda	34
República Checa	38
Eslovênia	39
Hungria	39
Polónia	40
Croácia	41
França	42
Portugal	44
Reino Unido	45
Lituânia	46
Grécia	47
Itália	47
Bulgária	48
Eslováquia	48

Espanha	48
Irlanda	49
Letónia	51
Bósnia e Herzegovina	52
Turquia	55
Sérvia	56
Romênia	57

Tabela 4 – Índice de resistência a medicamentos dos países pertencentes à Europa para 5 ou mais microrganismos e 15 ou mais combinações microrganismo-antibiótico, para pelo menos um ano entre 2012 e 2015(15)



Figura 7 – Consumo de antimicrobianos para uso sistémico em DDD/1000 habitantes/dia em países da União Europeia em 2022 (17)

1.2.3. Impacto social, económico e clínico das resistências antimicrobianas

A resistência antimicrobiana tem o potencial de impactar não apenas a saúde humana, mas também setores essenciais como o dos cuidados de saúde, a indústria veterinária e agrícola e a economia mundial (13). Sendo, por isto, um dos problemas de saúde pública mais urgentes atualmente.(14)

A Organização Mundial de Saúde descreveu os antibióticos atualmente existentes no mercado, como insuficientes, devido ao aumento das resistências antimicrobianas.(18). A principal causa do desenvolvimento de resistência aos antimicrobianos é o uso inadequado destes medicamentos. Por isso, é fundamental que eles sejam utilizados somente quando realmente necessários e de maneira responsável. (19)

As projeções da Organização para a Cooperação e Desenvolvimento Económico (OCDE) indicam que a resistência aos antibióticos de última linha pode duplicar até 2035 em comparação com 2005. Este cenário sublinha a necessidade urgente de melhorar as práticas de gestão e aumentar a vigilância global para enfrentar o problema da resistência antimicrobiana (RAM). (13)

A resistência crescente aos antibióticos não só compromete a eficácia dos tratamentos, como também representa uma ameaça significativa para a sustentabilidade dos sistemas de saúde. Na Europa, estima-se que a RAM custe cerca de 1,1 mil milhões

de euros anuais aos sistemas de saúde.(19) Além disso, as previsões apontam para um aumento substancial no número de mortes relacionadas com a RAM até 2050. (Figura 8)



Figura. 8 – Previsão de mortes causadas pelas resistências antimicrobianas no ano de 2050 (14,20)

A indisponibilidade de antibióticos de primeira linha, seja devido a ruturas de stock ou ao desenvolvimento de resistências, pode levar à prescrição de alternativas mais caras, com maior potencial de efeitos colaterais e resistência adicional. (21) Este problema é particularmente relevante em infeções do trato urinário (ITU), que são as infeções bacterianas mais comuns em mulheres. Apesar da disponibilidade de antibióticos para tratar ITUs não complicadas, entre 10% e 30% dos casos não respondem ao tratamento inicial. (22)

Um estudo realizado nos Estados Unidos analisou os custos de saúde associados às ITUs em pacientes com e sem resposta terapêutica. Utilizando dados de 2015 a 2021, o estudo revelou que 12,3% dos pacientes apresentaram falha terapêutica, necessitando de antibióticos adicionais, por exemplo antibióticos intravenosos ou internamento. Esses pacientes enfrentaram custos significativamente mais altos, com uma média de \$1.133 em comparação com \$276 para aqueles sem falha terapêutica. Além disso, os custos com consultas e internamentos foram maiores, realçando a importância de uma escolha apropriada de antibióticos para evitar complicações e despesas adicionais. (22)

Durante a pandemia de SARS-CoV-2 em 2020, a Universidade Betsi Cadwaladr, no País de Gales, implementou uma estratégia com o uso de dalbavancina como antibiótico intravenoso de primeira linha para a celulite infecciosa. O objetivo era evitar internamentos hospitalares, permitindo que os pacientes fossem tratados e tivessem alta rapidamente. Entre abril e dezembro de 2020, 31 pacientes que não responderam a antibióticos orais ou que necessitavam de antibióticos intravenosos receberam

dalbavancina e tiveram alta sem necessidade de internamento nos 30 dias seguintes. esse tratamento evitou 248 dias de internamento, gerando uma poupança de US\$ 120.444,23. O custo total da dalbavancina para os pacientes foi de US\$ 69.959,08, resultando numa poupança total de US\$ 50.485,15, ou US\$ 1529,95 por paciente. (23)

1.3. Modelos tradicionais avaliação de antibióticos – Health technology assessment

O mercado de antibióticos possui diversas características que o tornam financeiramente pouco atraente para os investigadores. Primeiro, os antibióticos são menos rentáveis do que outras categorias de medicamentos pois: os programas nacionais de conservação limitam as vendas; os antimicrobianos tornam-se progressivamente ineficazes devido à resistência antimicrobiana; há um mercado estabelecido de genéricos com muitos substitutos; e os antibióticos são frequentemente prescritos por um curto período. Em segundo lugar, os requisitos regulatórios para aprovação no mercado nos Estados Unidos e na União Europeia têm sido incertos e propensos a mudanças, criando um risco adicional no desenvolvimento. Em terceiro lugar, muitas empresas farmacêuticas realocaram esforços para oportunidades mais lucrativas. (24) Em 2020, apenas houve 41 antimicrobianos em ensaios clínicos, em comparação com 1800 medicamentos imunooncológicos. (25) Nos Estados Unidos, foram investidos 38 mil milhões de dólares na Investigação e desenvolvimento de novos fármacos entre 2003 e 2013, dos quais apenas 1,8 mil milhões foram utilizados na pesquisa de novos antibióticos. (1)

Paralelamente, uma revisão da EUnetHTA sobre as diretrizes de avaliação de tecnologias de saúde (HTA) de 25 países destacou a ausência de diretrizes metodológicas para HTA em alguns países, como Bulgária, Grécia e Romênia, o que pode influenciar ainda mais as decisões de mercado e a introdução de novos antibióticos nesses mercados. (26)

Esta secção descreve os termos centrais e os principais conceitos utilizados para descrever as características das avaliações económicas. Os termos são apresentados na ordem em que normalmente aparecem durante a realização de uma avaliação económica. (26)

Intervenção: Refere-se ao tratamento ou tecnologia em análise.

Comparador: Inclui todas as intervenções ou cenários aos quais a intervenção é comparada. Em algumas situações, a opção de não intervir também pode ser utilizada como um comparador.

Comparações Indiretas: Usadas quando não existem comparações diretas entre tratamentos, permitindo inferir a eficácia relativa através de evidências diretas e indiretas.

Perspetiva da Análise: Define quais os custos e consequências são incluídos. A perspetiva mais abrangente é a societal, que considera todos os custos relevantes, independentemente de quem os suporta.

Horizonte de Tempo: Refere-se ao período durante o qual os custos e efeitos devem ser medidos. Pode variar conforme a perspetiva da análise.(26)

Tipos de Avaliação Económica:

- **Análise de Custo-Efetividade:** Compara custos e efeitos de pelo menos duas tecnologias.
- **Análise de Custo-Utilidade:** Usa resultados relacionados à saúde, frequentemente medidos em QALYs (Anos de Vida Ajustados pela Qualidade).
- **Análise de Custo-Benefício:** Compara custos e benefícios avaliados em termos monetários, mas é menos utilizada devido à dificuldade em estimar benefícios de forma precisa.
- **Análise de Impacto no orçamento:** Estima as consequências financeiras e organizacionais da adoção de uma nova tecnologia, sem considerar diretamente as consequências de saúde.(26)

Os custos podem ser classificados como **diretos** (relacionados diretamente à saúde) e **indiretos** (perda de produtividade devido a doenças). A inclusão de itens de custo depende da perspetiva adotada.(26)

As medidas de resultado variam de acordo com o tipo de análise e incluem:

- **QALYs:** Medida composta que considera tanto a quantidade de vida quanto a qualidade de vida.
- **Medidas Intermediárias:** Uma medida intermediária não representa o objetivo final de uma intervenção, mas está associada ao desfecho final. Por exemplo, um substituto para medir o efeito de uma intervenção sobre o enfarte do miocárdio pode ser o impacto nos níveis de colesterol no sangue de um paciente.(26)

A análise de custo-efetividade utiliza a Relação Incremental de Custo-Efetividade (ICER) para medir a diferença de custos entre a intervenção e o comparador, em relação à diferença de efeito.(26)

1.3.1. Elementos de valor dos antibióticos

Há preocupações de que os métodos atualmente utilizados pelos órgãos de avaliação de tecnologias de saúde (HTA) possam não capturar toda a gama de benefícios que os antibióticos oferecem aos pacientes e à sociedade. Incluindo os benefícios relacionados à saúde pública que os novos antibióticos proporcionam, especialmente no contexto do aumento da resistência antimicrobiana. Em princípio, isso pode ser colmatado identificando e incluindo esses benefícios como elementos adicionais de valor. Pode ser necessário combinar isso com mecanismos de pagamento mais complexos, já que um ajuste no preço reembolsado pode não conseguir refletir esses benefícios.(8)

Relatórios recentes destacaram uma série de elementos de valor de particular relevância para antimicrobianos. Esses elementos podem ser divididos entre aqueles que são tipicamente incluídos nas avaliações padrão de tecnologias de saúde (HTA) e aqueles que são considerados adicionais para os antimicrobianos normalmente não incluídos nas HTA tradicionais. (tabela 5) (12)

Elementos normalmente incluídos nas HTA tradicionais	Elementos normalmente não incluídos nas HTA tradicionais
Ganho de saúde	Valor de transmissão
Necessidade não atendida	Valor de seguro
Redução de custos	Valor da diversidade
Benefícios para a produtividade	Valor da ação inovadora
	Valor de capacitar
	Valor do espectro

Tabela 5 - Elementos normalmente incluídos nas avaliações padrão de tecnologias de saúde (HTA) e elementos considerados adicionais para os antimicrobianos normalmente não incluídos nas HTA tradicionais (12)

Os elementos tipicamente incluídos nas HTA são:

- O **ganho de saúde**, medido pela extensão e qualidade de vida, é o principal critério para as avaliações de tecnologias de saúde. No entanto, para antibióticos, as evidências exigidas muitas vezes são difíceis de alcançar. Indicadores de valor incluem a eficácia clínica a curto e longo prazo, cura de infecções e redução de recidivas.

- A **resposta a necessidades não atendidas**, especialmente quando há poucos antibióticos disponíveis para tratar infecções causadas por bactérias multirresistentes.

- A redução **de custos** com novos antibióticos podem ajudar reduzir internamentos hospitalares e despesas fora do sistema de saúde.

- **Benefícios de produtividade** surgem quando pacientes recuperam e retornam ao trabalho mais rapidamente.

Os elementos adicionais de valor para novos antibióticos (AMs), que foram propostos na literatura, incluem:

- **Valor de transmissão:** refere-se à redução da incidência geral da infeção quando um paciente é tratado com sucesso, prevenindo a propagação da doença para outras pessoas. Isso inclui ganhos em saúde e qualidade de vida, custos evitados e benefícios de produtividade. (Figura 9) Benefícios semelhantes são observados com vacinas, através da imunidade de grupo, e já há experiência na avaliação de vacinas utilizando o valor de transmissão.(8)

- **Valor de seguro:** Importância de ter um tratamento disponível para lidar com uma emergência de saúde, como um aumento rápido ou grave de infeções resistentes a antibióticos e não podem ser tratadas com os antibióticos disponíveis.(8)

Lakdawalla et al (2018) consideraram que a análise tradicional de custo-efetividade não tem em conta o benefício de ter esse tratamento para um agravamento potencial futuro das resistências antimicrobianas. As análises tradicionais destacam o quanto o novo tratamento ajuda quem já está doente, sem analisar o valor de ter o tratamento pronto para outros casos no futuro. Este conceito é importante para outros tipos de tratamentos, mas é especialmente relevante para os antibióticos devido ao problema crescente de resistência a medicamentos (RAM).(27) Rex e Outtersen (2016) compararam esta situação com um incêndio onde existem bombeiros à disposição, isto é adiar o desenvolvimento de antibióticos para futuras emergências é como esperar para construir infraestruturas de combate a incêndios até que os incêndios estejam em pleno andamento. Um exemplo atual disto é a falta de investimento e apoio para o desenvolvimento de vacinas e antibióticos inovadores antes da pandemia de COVID-19. Se uma vacina para um coronavírus tivesse sido desenvolvida e disponibilizada globalmente em 2018, o seu valor de mercado poderia ter sido baixo, pois a necessidade imediata não era evidente. No entanto, o valor de seguro de tal vacina teria sido incalculável, pois teria ajudado a evitar a crise global de saúde que testemunhámos. (28)

Este "valor de seguro" pode ser difícil de calcular porque é complicado prever a evolução da resistência bacteriana. No entanto, existem dois aspetos a serem considerados:

1. Uso futuro dos antibióticos: É difícil prever quanto o novo antibiótico será utilizado, já que as taxas de resistência variam por microrganismo e região.
2. Risco de agravamento rápido das RAM: Existe a possibilidade de que a resistência a antibióticos aumente muito mais rapidamente do que o esperado, o que pode exigir um investimento maior no “seguro”, como forma de precaução para evitar uma catástrofe.(8)

- **Valor de diversidade:** Um conjunto diversificado de antibióticos mesmo que não superior aos existentes, é de grande valor para a sociedade. Devido ao aumento da resistência antimicrobiana (RAM), desenvolver antibióticos com novos mecanismos de ação é importante, mesmo que estes não sejam mais eficazes contra certos microrganismos em comparação com os antibióticos já disponíveis. Isto permite a diversificação nos padrões de prescrição. (Figura 9) Esse conceito é específico para antibióticos e não é explicitamente considerado nas avaliações de tecnologias de saúde (HTA).(8)

- **Valor de ação inovadora:** Benefício adicional de antibióticos com novos mecanismos de ação ou estruturas químicas inovadoras. Estes medicamentos podem evitar a resistência cruzada observada em classes já existentes, o que aumenta seu valor potencial em comparação com antibióticos com mecanismos de ação semelhantes. Além disso, a descoberta de um novo mecanismo de ação pode facilitar a criação de outros medicamentos com o mesmo princípio, mas com menor risco de resistência.(8)

- **Valor de capacitar:** Os antibióticos são essenciais não apenas para tratar infecções, mas também para garantir a segurança de outros procedimentos, como cirurgias e quimioterapia, reduzindo riscos e complicações. (Figura 9) Por exemplo, sem antibióticos, a taxa de infecção em cirurgias de quadril poderia chegar a 40-50%, com uma mortalidade de 30%. Sem o uso de antibióticos, a taxa de infecção em cirurgias de quadril poderia atingir entre 40% e 50%, com uma mortalidade de cerca de 30%. Atualmente, essa taxa de infecção é aproximadamente 2%. Este fator, crucial para novos antibióticos, nem sempre é adequadamente considerado pelas avaliações de tecnologias de saúde (HTA).(8)

- **Valor de espectro:** Vantagem dos antibióticos de espectro estreito em comparação com os de espectro amplo. Antibióticos de espectro estreito podem ser mais valiosos porque reduzem a disseminação da resistência antimicrobiana, ao limitar os danos ao microbioma. (Figura 9) Por exemplo, um antibiótico que atinge apenas microrganismos

específicos, como pseudomonas, é considerado mais valioso do que um que cobre múltiplos, pois minimiza o impacto sobre outras bactérias benéficas.(8)

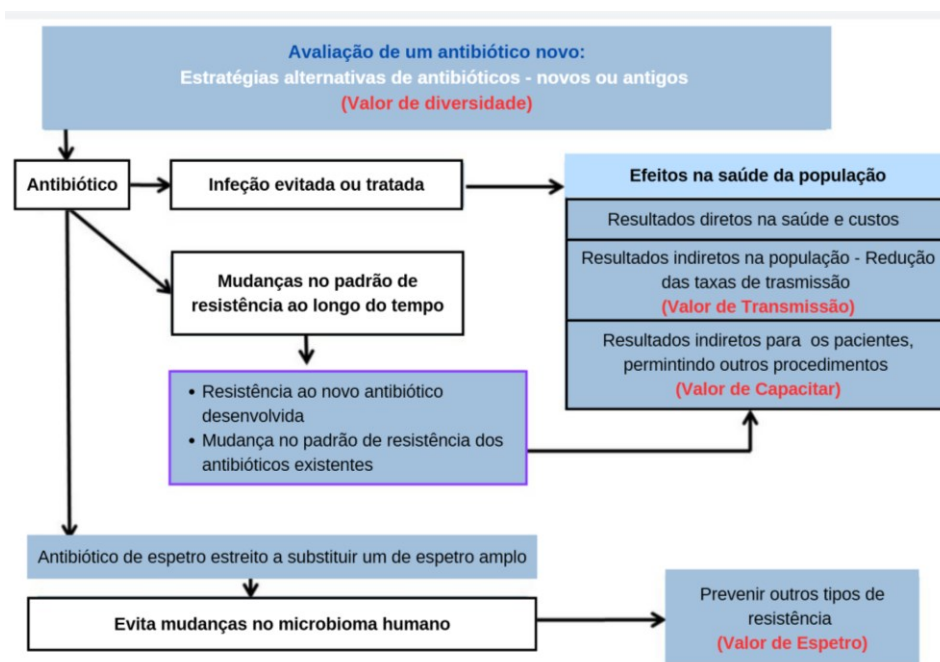


Figura. 9 – Elementos de valor dos antibióticos, refletidos nos ganhos de saúde da população

Uma revisão das diretrizes de HTA de países como França, Alemanha, Itália, Espanha, Suécia, Reino Unido e Portugal foi realizada. A tabela 6 resume esta análise e mostra: os indicadores de valor propostos para inclusão na avaliação de antibióticos; as evidências que devem ser fornecidas para demonstrar valor; se o elemento/evidência é tipicamente aceite pelos órgãos de HTA; e se a questão é particularmente relevante para antibióticos.

Elemento de valor	Indicador de valor	Evidência de valor	Normalmente utilizado nas HTA	Relevante para os antibióticos
Benefícios relevantes, normalmente incluídos nas HTA				
Ganho de saúde	Eficácia clínica a curto prazo: Resolução da infecção	Princípio da não inferioridade	Sim	Sim
		Princípio da superioridade	Sim	Não
	Eficácia clínica a longo prazo: Redução de infecções recorrentes; Redução da mortalidade	Evidência do mundo real	Não	Sim
	Eficácia microbiológica	Dados de microbiologia, farmacodinâmica e farmacocinética	Não	Sim
	Melhoria na qualidade de vida (curto e longo prazo)	Princípio da não inferioridade	Não	Não
		Princípio da superioridade	Sim	Não
	Disponibilidade de diagnóstico molecular rápido	Evidência de precisão do teste	Não	Sim
Necessidade não atendida	Severidade da doença	Evidência de qualidade de vida com tratamento padrão	Não	Não
		Lista prioritária de microrganismos	Não	Sim
	Disponibilidade de tratamentos alternativos	Estudos epidemiológicos (Taxa de resistências para microrganismos específicos)	Não	Sim
Redução de custos	Redução de outros tratamentos/serviços ou internamentos hospitalares	Ensaio clínico/estudos modelo	Sim	Não
Benefícios na produtividade	Presenças/faltas	Estudos modelo	Não	Não
Outros tipos de benefícios com relevância para os antibióticos (não incluídos nas HTA tradicionais)				
Valor de transmissão	Redução geral da incidência da infecção	Estudos epidemiológicos	Não	Sim
Valor de segurança	Proteção de potenciais eventos catastróficos	Estudos modelo	Não	Sim
Valor de diversidade	Redução da AMR	Estudos modelo	Não	Sim
Valor de ação inovadora	Novos mecanismos de ação	Evidência de novo/único mecanismo de ação	Não	Sim
Valor de capacitar	Permitir outros tratamentos (Ex: profilaxia durante a quimioterapia)	Estudos modelo	Não	Sim
Valor de espectro	Ampla vs. Estreito espectro	Depende do antibiótico	Não	Sim

Tabela 6 – Resumo dos elementos de valor tipicamente incluídos nas HTA e elementos adicionais para os antimicrobianos (8)

A necessidade de considerar tipos adicionais de evidência na avaliação de antibióticos é agravada por um desafio adicional. Como os pacientes com infecções graves adquiridas no hospital provavelmente permanecerão internados por motivos além da infecção, podendo ter altas taxas de mortalidade, demonstrar um benefício significativo em termos de redução da duração da estadia hospitalar, sobrevivência geral e/ou melhoria na qualidade de vida do paciente é difícil.(8) O outro desafio é que os antibióticos

geralmente são licenciados por indicação, e não por microrganismo. Como muitos antibióticos são usados para tratar infeções além das suas indicações, o seu valor pode ser subestimado no processo de HTA e/ou podem não ser reembolsados para uso fora da indicação em pacientes onde grande parte de seu valor real seria percebido.(8)

1.4.Mecanismos para incentivar a investigação e desenvolvimento de novos antibióticos

Como referido no capítulo anterior, o mercado de antibióticos apresenta diversos desafios económicos que o tornam menos atrativo para as indústrias farmacêuticas.

Com vista a resolver os problemas referidos anteriormente, foram propostos ao longo do tempo um conjunto de mecanismos alternativos que visam resolver diferentes partes do problema de acesso aos antibióticos, de modo a contribuir em conjunto para um mercado melhor e mais seguro. Estes mecanismos são normalmente divididos em mecanismos “Pull” e “Push”. (29) Estes são apresentados no subcapítulo seguinte.

1.4.1. Mecanismos “Push”

Os mecanismos “Push” servem para incentivar a investigação e desenvolvimento, (29) ajudando a reduzir o custo de pesquisa e desenvolvimento de novos medicamentos de uma empresa ao distribuir os gastos entre várias partes. (24) Alguns exemplos deste tipo de mecanismo incluem o financiamento direto e os incentivos fiscais.(30) Embora sejam tão importantes como os mecanismos "Pull", as empresas e governos podem mostrar-se mais hesitantes em investir nestes mecanismos (31) pois existe a possibilidade de financiarem projetos que não sejam bem-sucedidos.(24) Na tabela 7, estão apresentados alguns exemplos destes mecanismos, com as respetivas vantagens e desvantagens.

Estratégia	Vantagens	Desvantagens
Subsídios para Pessoal Científico	Reduz a competição por investigadores qualificados.	O interesse em pesquisa não garante resultados tangíveis.
	Pode complementar outros esforços colaborativos, como o acesso aberto à pesquisa.	Cientistas financiados podem não estar comprometidos com I&D em antibióticos.
		Longo tempo de espera para investimento.
Financiamento Direto	Reduz os custos iniciais de I&D que impedem a participação de pequenas e médias empresas (PMEs)	O risco de falha do projeto recai sobre o financiador.
	Permite direcionar a I&D para prioridades específicas.	Risco de mudança na agenda política.
	Ajuda técnica e gerencial especializada útil para PMEs com menos experiência.	Não é bem adequado para apoiar as fases finais de desenvolvimento.
Subsídios Condicionais	Adiciona um elemento de gestão de antibióticos ao incentivo do financiamento direto.	Desafio para garantir que os desenvolvedores cumpram seus compromissos de conservação.
	Ver as vantagens do financiamento direto.	Ver as desvantagens do financiamento direto.
Incentivos Fiscais	Fáceis de implementar e familiares para os governos; custos administrativos mais baixos.	Sem mecanismo para controlar custos incorridos pelo governo.
	Reduz problemas de assimetria de informação.	O governo não consegue direcionar a I&D para áreas de alto retorno social; menos transparente que o financiamento direto.
	O mercado determina onde o investimento é lucrativo; o governo dita metas amplas.	Risco de os projetos de I&D financiados falharem.
	Permite que as empresas inovem de maneiras que se adequem a seus pontos fortes.	Incentivo para usar contabilidade criativa para maximizar a reivindicação fiscal.
	Pode ser adaptado para beneficiar especificamente PMEs em relação a grandes empresas.	Empresas com baixa receita, geralmente PMEs, não se beneficiam dos incentivos fiscais.
	Permite que empresas conhecedoras, e não governos, ditem a alocação de investimentos em I&D.	Reduz o incentivo para que as empresas direcionem a I&D para projetos de alto lucro e visão de longo prazo.
Créditos Fiscais Reembolsáveis	Promove a participação de PMEs.	Ver as desvantagens dos incentivos fiscais.
	Ver as vantagens dos incentivos fiscais	
Parcerias para Desenvolvimento de Produtos (PDPs)	Permite que o patrocinador defina o perfil do produto-alvo e guie o desenvolvimento.	Risco financeiro suportado pelo patrocinador se um projeto financiado falhar.
	PDPs sem fins lucrativos reduzem necessidade de maximizar o lucro através de vendas.	Desafio para gerir os interesses de múltiplas partes interessadas.
	Distribui o risco do financiador por um portfólio de projetos.	O governo pode não estar bem posicionado para determinar a viabilidade de um projeto.
	Reúnem conhecimentos de todos os aspetos do processo de desenvolvimento.	
	Atrai grandes empresas que consideram um projeto muito arriscado ou cuja potencialidade de mercado seja muito pequena.	
	Atrai PMEs que não têm capital para superar barreiras no desenvolvimento inicial.	

Tabela 7 – Exemplos de mecanismos push e respetivas vantagens e desvantagens (24)

1.4.2. Mecanismos “Pull”

Os mecanismos “Pull” recompensam o desenvolvimento bem-sucedido de um medicamento ao aumentar ou garantir receitas futuras.(24) Vários mecanismos “Pull” são propostos na literatura, mas poucos foram testados na prática.(29) Alguns exemplos deste tipo de mecanismos são os pagamentos por subscrição, prémios por objetivos e Extensões de exclusividade de mercado ou reembolso baseado em valor. (30) Na tabela 8, estão apresentados alguns exemplos destes mecanismos, com as respetivas vantagens e desvantagens.

Estratégia	Vantagens	Desvantagens
Prêmios monetários em valor fixo ("Lump sum monetary prizes")	Recompensa apenas antibióticos bem-sucedidos.	Não ajuda PME's a superar as barreiras iniciais de P&D.
	Promove comunicação clara entre financiador e investigador;	Todo o risco é suportado pelos investigadores
	Requer infraestrutura ou regulação adicional mínima.	Difícil definir o espectro ideal da recompensa.
	Pode ser oferecido por organizações não governamentais, assim como por governos.	Define um valor máximo para o medicamento, limitando o nível de I&D no fármaco.
	Forte incentivo para desenvolvedores levarem a I&D de medicamentos até a fase III de ensaios clínicos.	Suscetível a mudanças na agenda política.
		Desafio em determinar como recompensar inovadores subsequentes.
Prêmios monetários por objetivos ("Milestone monetary prizes")	Permite que o financiador direcione a I&D.	Risco de financiar projetos que, no final, falham.
	Apoia as PME's durante todo o processo de I&D.	Ver desvantagens dos prêmios monetários em valor fixo.
	Ver vantagens dos prêmios monetários em valor fixo.	
Pagamento por desempenho ("Pay-for-performance")	Incentivo direto para prescritores e investigadores minimizarem o uso excessivo.	Difícil monitorizar a eficácia, resistência e uso apropriado dos antibióticos.
	Pode ser implementado dentro das estruturas regulatórias existentes.	Difícil usar como incentivo direto para estimular pesquisa.
	Permite ao governo estabelecer metas claras de gestão de recursos e recompensas.	Podem gerar incentivos para manipular o sistema.
Recompensa opcional ("Optional reward")	Financiador ganha controle sobre preço e volume do antibiótico; apoia metas de conservação e acesso.	Todo o risco de desenvolvimento é suportado pelo investigador
	Recompensa apenas o desenvolvimento bem-sucedido.	Exige um grande desembolso financeiro do financiador.
	Promove comunicação clara sobre as características do antibiótico;	O alto custo de aquisição dificulta o apoio político.
	O financiador pode licenciar a propriedade intelectual.	Barreiras da indústria à propriedade pública de propriedade intelectual
	Dá ao investigador maior flexibilidade em relação à fonte de receita.	Risco de financiar um medicamento sub-ótimo, com pouco financiamento restante para melhorias.
Compromisso de mercado avançado ("Advanced market commitment")	Recompensa apenas o desenvolvimento bem-sucedido.	Difícil definir as especificações do medicamento com antecedência.
	A garantia de preço reduz o risco para o desenvolvedor.	Mantém preços artificialmente altos em alguns países, limitando o acesso dos pacientes.
	Os preços são definidos com base na capacidade de pagamento de cada país, melhorando o acesso aos pacientes.	O compromisso do governo em comprar pode levar à aquisição de produtos inferiores.
	Não exige mudanças significativas nas leis ou estatutos regulatórios; a recompensa é determinada pelo mercado.	Sem garantia de volume, o que significa que as receitas do desenvolvedor ainda dependem muito do volume de vendas.
Avaliação e aprovação aceleradas ("Accelerated assessment and approval")	Reduz o custo de desenvolvimento de antibióticos.	Pode comprometer a segurança e eficácia do processo de aprovação.
	Acelera o acesso aos antibióticos.	Retarda o processo de aprovação para medicamentos não antibióticos.
		Não beneficia PME's que têm dificuldade em alcançar as etapas de avaliação de ensaios clínicos.
Extensões de exclusividade de mercado ("Market exclusivity extensions")	O investigador pode recuperar os custos de I&D que podem não ter sido cobertos pela vida útil efetiva da patente.	Preços altos limitam o acesso do paciente e impõem um fardo financeiro significativo ao sistema de saúde.
	Preços de monopólio podem reduzir o uso inadequado de antibióticos.	Reduz a pressão para desenvolver novos medicamentos.
	Uma patente indefinida pode colocar a responsabilidade pela sustentabilidade a longo prazo de um antibiótico com o investigador.	Incentivo do desenvolvedor para maximizar as vendas antes do final da patente.
		Retarda a entrada de genéricos e a concorrência.
Reembolso baseado em valor ("Value-based reimbursement")	O governo fornece orientação e recursos para investigadores, esclarecendo requisitos de autorização e processos regulatórios.	Definição de elegibilidade é lenta, inflexível e não especifica padrões de segurança e eficácia.
	Ver vantagens das extensões de exclusividade de mercado e avaliação e aprovação aceleradas.	Não inclui disposições para conservação de antibióticos e uso apropriado de novos antibióticos.
		Ver desvantagens das extensões de exclusividade de mercado e da avaliação e aprovação aceleradas.

Tabela 8 – Exemplos de mecanismos pull e respetivas vantagens e desvantagens (24)

2. Objetivos

Este estudo tem como objetivo principal analisar e comparar os modelos de avaliação e reembolso de antibióticos em países europeus, nomeadamente a Suécia, o Reino Unido e Portugal, com o intuito de identificar boas práticas e propor melhorias para o contexto português.

De modo a concretizar este objetivo, o estudo foca-se em analisar os modelos de avaliação de tecnologias de saúde (HTA) aplicados à introdução de antibióticos na Suécia e no Reino Unido, explorando os seus impactos no acesso e uso racional destes medicamentos. Posteriormente, procede-se à análise do processo de HTA em Portugal, identificando as lacunas e desafios na adoção de mecanismos que incentivem a inovação e a sustentabilidade no sistema de saúde. A comparação entre os modelos permite destacar elementos relevantes que possam ser adaptados ao contexto português, com vista à melhoria da gestão e financiamento de antibióticos, especialmente no combate à resistência antimicrobiana.

Finalmente, o estudo propõe recomendações para a implementação de um modelo de avaliação económica mais abrangente e eficiente em Portugal, com base nas boas práticas identificadas nos outros países.

3. Metodologia

Este estudo adotou uma abordagem de revisão narrativa para analisar os modelos de avaliação e pagamento de antibióticos em Portugal, Suécia e Reino Unido. A escolha destes países foi baseada em três critérios principais: (1) a representatividade de diferentes abordagens na avaliação de tecnologias de saúde (HTA); (2) a implementação de modelos inovadores para o financiamento de antibióticos; e (3) a disponibilidade de dados públicos sobre as práticas de avaliação económica de antibióticos nesses países.

A seleção da Suécia e do Reino Unido deve-se à relevância dos seus modelos na área de HTA e financiamento, ambos reconhecidos por integrarem elementos inovadores de valor nas suas avaliações. Portugal foi incluído para permitir a comparação direta com os modelos de HTA e financiamento implementados no país, que ainda carecem de diretrizes específicas para antibióticos.

A pesquisa bibliográfica foi conduzida em bases de dados científicas, como PubMed, Web of Science, e Connected Papers, entre os anos de 2017 e 2024, complementada por informações extraídas de sites oficiais de entidades reguladoras, como o INFARMED, a EMA (European Medicines Agency), o NICE (National Institute for Health and Care Excellence) e a Folkhälsomyndigheten (Public Health Agency of Sweden). Os principais MeSH terms utilizados foram: Economic; Payment; Antibiotics; Portugal; Sweden; United Kingdom; Subscription-Payment; Health and Technology Assessment;

4. Resultados

4.1.Reino Unido

4.1.1. Modelo de subscrição pagamento do Reino Unido

No Reino Unido, o NICE (National Institute for Health and Care Excellence) foi a primeira agência de avaliação de tecnologias de saúde a tentar incorporar na estimativa do valor de um antibiótico os elementos adicionais específicos dos antimicrobianos.(32) Em abril de 2022, a NICE selecionou o cefiderocol e a ceftazidima-avibactam para participar no modelo de subscrição-pagamento, que visa incentivar a investigação e o desenvolvimento de novos antibióticos. Após essa seleção foram realizadas avaliações de Tecnologia em Saúde (HTA), que incluíram elementos de valor específicos para os antibióticos selecionados anteriormente.(18) Os antibióticos incluídos no modelo são financiados através de uma taxa anual fixa independentemente do volume de vendas. Mais detalhes sobre o funcionamento deste modelo são explicados de seguida.

O modelo de subscrição pagamento do Reino Unido encontra-se dividido em 4 etapas principais: Qualificação das empresas; Seleção dos Produtos; Avaliação de Tecnologia em Saúde; Finalização dos termos e atribuição do Contrato(33) (Figura 10). No entanto, será abordado apenas a seleção dos produtos e a avaliação de tecnologia de saúde, que são as fases essenciais para compreender o processo.

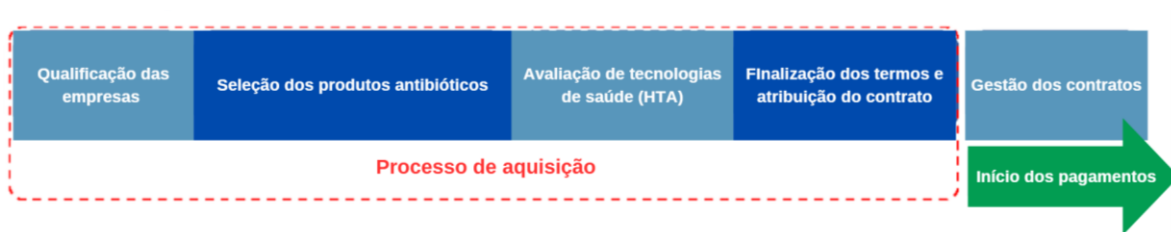


Figura 10 – Resumo do processo de aquisição

Seleção dos produtos antibióticos

A Autoridade especificou requisitos e uma metodologia de avaliação para determinar a seleção de produtos. Os Critérios de Atribuição são projetados para permitir que a Autoridade identifique, antes da Avaliação de Tecnologia em Saúde (HTA), o produto mais provável de atender aos Requisitos do NHS na Inglaterra. As empresas cujo produto for selecionado por meio deste processo serão as únicas convidadas a prosseguir para a HTA.(33)

Os critérios de atribuição são, na sua maioria, baseados em pontuação e são tanto clínicos como não clínicos.(33)

As tabelas seguintes resumem os pontos recomendados para os critérios clínicos e não clínicos. (Tabelas 9 e 10)

Critérios clínicos

Microrganismos prioritários da OMS		
Critério	Pontos	Máximo
Se as indicações incluírem 1 microrganismo de primeira Prioridade	6000	11250
Se as indicações incluírem 1 microrganismo de segunda Prioridade	2500	
Se as indicações incluírem 1 microrganismo de terceira Prioridade	1250	
Se as indicações incluírem um ou mais microrganismos da Prioridade 2	1000	
Se as indicações incluírem um ou mais microrganismos da Prioridade 3	500	
Necessidade não atendida		
Critério	Pontos	Máximo
Alta	6000	6000
Média	4000	
Baixa	1000	
Determinante chave de resistências		
Critério	Pontos	Máximo
Alta	6000	6000
Média	4000	
Baixa	1000	
Nenhuma	0	
Contexto da doença		
Critério	Pontos	Máximo
Alta	6000	6000
Média	4000	
Cuidados Primários (PC)	1000	
Grau de inovação		
Critérios	Pontos	Máximo
Nova Classe	2000	9000
Novo Alvo Patogênico	1500	
Novo Modo de Ação	1500	
Suscetibilidade Reduzida	1500	
Ultrapassa os mecanismos atuais de resistência	1000	
Sem Resistência Cruzada	1000	
Benefícios Adicionais	500	

Tabela 9 - Pontos recomendados para cada critério clínico avaliado durante a seleção de antibióticos a incluir no modelo de subscrição-pagamento do Reino Unido(33,34)

CrITÉRIOS não clÍNICOS

Garantia de fornecimento		
Critérios	Pontuação	Máximo
Confiança	5000	5000
Preocupações Secundárias	3500	
Preocupações	1000	
Preocupações Significativas	0	
Stewardship de antibióticos		
Critérios	Pontuação	Máximo
Confiança	5000	5000
Preocupações Secundárias	3500	
Preocupações	1000	
Preocupações Significativas	0	
Vigilância de antimicrobianos		
Critérios	Pontuação	Máximo
Aprovado	3500 ou mais	5000
Reprovado	Menos de 3500	

Tabela 10 - Pontos recomendados para cada critério não clínico avaliado durante a seleção de antibióticos a incluir no modelo de subscrição-pagamento do Reino Unido (33,34)

O fornecedor com a maior pontuação geral é selecionado para prosseguir com a Avaliação de Tecnologia em Saúde (HTA), finalizando os termos, o valor do contrato e a sua implementação.(33) Mais detalhes sobre o funcionamento da HTA para os antibióticos selecionados são explicados de seguida.

4.1.2. Avaliação de tecnologias de saúde no Reino Unido

A Avaliação de Tecnologia em Saúde (HTA) tem como objetivo estimar o valor do produto para o NHS na Inglaterra. A NICE (National Institute for Health and Care Excellence) possui dois processos de avaliação: o processo de avaliação de múltiplas tecnologias (MTA) e o processo de avaliação de uma única tecnologia (STA). Embora haja diferenças entre os dois, os princípios relacionados à tomada de decisão, os métodos de avaliação e a tomada de decisões são consistentes.(35)

Durante a HTA a NICE tem em consideração a avaliação farmacoterapêutica (eficácia clínica) e a avaliação económica (relação custo-efetividade) de uma tecnologia, juntamente com outros fatores, ao emitir orientações para o NHS.

Em geral, uma tecnologia pode ser considerada clinicamente eficaz se, na prática clínica normal, proporcionar um benefício à saúde, considerando quaisquer efeitos adversos e custos de oportunidade.

Em relação à avaliação económica, no caso do Reino Unido, a análise de custo-efetividade é a forma preferida. Para análises de custo-efetividade, os efeitos na saúde devem ser expressos em QALYs (Anos de Vida Ajustados pela Qualidade) que combinam qualidade de vida e expectativa de vida num índice. Quando apropriado a análise custo-efetividade, deve refletir a existência de dominância ou dominância estendida, apresentada por meio de uma análise incremental de custo-efetividade. As razões de custo-efetividade incremental (ICERs) devem ser a razão entre o custo adicional total esperado e os QALYs adicionais esperados, em comparação com o(s) tratamento(s) alternativo(s).(35)

O Comitê de Avaliação do NICE não estabelece um valor fixo para o ICER máximo aceitável que determine automaticamente se uma tecnologia é custo-efetiva ou não. No entanto, à medida que o ICER aumenta acima de £20.000 por QALY ganho, o Comitê avalia se uma tecnologia é um uso apropriado dos recursos do NHS (Serviço Nacional de Saúde do Reino Unido) com base em diversos fatores. Entre eles, está o grau de certeza em torno do ICER. O Comitê também considera se a mudança na qualidade de vida foi adequadamente capturada, para evitar subestimações do ganho de utilidade, bem como a inovação da tecnologia, especialmente se esta oferece benefícios significativos que não foram totalmente refletidos na medida de QALY utilizada. (35)

Quando o ICER ultrapassa £20.000 e se aproxima de £30.000 por QALY ganho, a avaliação do Comitê torna-se ainda mais influenciada pelos fatores mencionados. Acima de £30.000 por QALY ganho, será necessária uma justificação mais robusta para considerar a tecnologia um uso adequado dos recursos do NHS. (35)

Avaliação de antibióticos:

Foi testado uma HTA experimental e adaptada que vai além da avaliação normal do benefício de saúde para pacientes individuais, capturando também os elementos adicionais de valor para o sistema de saúde e para a população em geral, que são exclusivos dos antibióticos.(33) Como orientação, considerou-se que os recursos equivalentes aos utilizados nas avaliações de múltiplas tecnologias (MTA) do NICE são um ponto de partida realista para a avaliação de cada antimicrobiano. No entanto, pode ser razoável aplicar alguns recursos além desse nível. (36)

Os métodos apresentados no relatório da EEPUR intitulado *Framework for Value Assessment of New Antimicrobials*(12) servem de orientação para grande parte do

trabalho. Além disso, quando aplicável, os princípios do guia da NICE sobre os métodos de avaliação de tecnologias (35) podem ser seguidos. Outros métodos e modelos para a avaliação de antimicrobianos também podem ser considerados e adotados conforme necessário. No entanto, dada a complexidade destas avaliações, não deve ser adotado um quadro metodológico restrito.(36)

Para ser útil nas negociações comerciais subsequentes, os relatórios de Avaliação de Tecnologias em Saúde (HTA) tentam cobrir todo os parâmetros da Autorização de introdução no mercado (AIM). Dependendo do produto, a AIM pode incluir vários cenários, abrangendo diferentes microrganismos e patologias. No entanto, com base nas limitações de recursos e prazos, pode não ser viável considerar e desenvolver modelos para todos esses cenários. (36) A partir da definição dos parâmetros de avaliação e do desenvolvimento do protocolo, será identificado:

- a. Uma ou mais combinações de microrganismo/patologia para estudo detalhado. Deve ser focado onde o produto tem maior potencial para satisfazer uma necessidade clínica não atendida ou impactar de forma benéfica a saúde pública.
- b. Outras combinações importantes de microrganismo/patologia a ser consideradas no relatório de HTA, mas para os quais não são desenvolvidos modelos específicos. Nestes casos, é fornecido um resumo das informações quantitativas e qualitativas relevantes disponíveis. (36)

Além do valor clínico normalmente considerado nas HTA, são considerados outros elementos de valor que os novos antimicrobianos geram, incluindo, mas não se limitando a: Valor de diversidade; Valor de transmissão; Valor de habilitação; Valor de espectro; Valor de seguro;

De modo a garantir robustez a análise tem de ser clara sobre os elementos de valor incluídos e aqueles que não foram considerados, explicando os motivos. Em princípio, estes elementos de valor podem ser capturados em termos de anos de vida ajustados pela qualidade (QALYs). Contudo, alguns parâmetros chave não estão disponíveis na literatura e podem ter de ser estimados com o auxílio de especialistas. (36) Diante incerteza a avaliar quantitativamente os benefícios, as estimativas de QALY podem ser apresentadas como intervalos em vez de valores centrais. (36)

Outras considerações a ter incluem:

- a. A análise precisa incluir uma estimativa dos benefícios a nível populacional, bem como para os pacientes tratados.
- b. Pode ser necessário modelar e comparar diversas estratégias de gestão de antimicrobianos (por exemplo, rotação de antimicrobianos, estratégias de combinação) para identificar o cenário de uso ideal.
- c. Modelos de previsão e/ou modelos de transmissão dinâmica mais complexos podem ser necessários para sintetizar as evidências disponíveis.
- d. Pode ser necessário incluir taxas de resposta microbiológica, assim como taxas de cura clínica e outros desfechos individuais dos pacientes, para refletir com precisão taxas plausíveis de transmissão e resistência, já que pacientes clinicamente curados ainda podem contribuir para a disseminação dos microrganismos. (36)

4.2.Suécia

4.2.1. Avaliação de tecnologias de saúde

No início dos anos 80 o governo da Suécia iniciou discussões sobre a necessidade de criar uma agência para rever as práticas e tecnologias de saúde em uso no país. Em poucos anos foi fundada a Swedish Agency for Health Technology Assessment and Assessment of Social Services (SBU). (37)

A SBU deve realizar avaliações científicas de tecnologias de saúde do ponto de vista económica, social e ético, apresentar e disseminar essas avaliações e acompanhar o uso e os resultados alcançados.(37)

As avaliações da SBU incluem uma revisão sistemática, com protocolos definidos para inclusão/exclusão e avaliação de evidências, abrangendo estudos clínicos, avaliações económicas e outros aspetos, e uma síntese com recomendações para políticas e práticas de saúde. Frequentemente, um estudo-piloto é realizado para verificar a disponibilidade de evidências científicas antes de se iniciar um projeto. (37)

Atualmente, a SBU não possui diretrizes específicas para a avaliação de antibióticos na Suécia. (37) Presume-se, portanto, que sejam avaliados de maneira semelhante a outros medicamentos, no que se refere à demonstração de benefícios à saúde.

4.2.2. Modelo de financiamento – Estudo piloto

A Suécia tem uma situação comparativamente positiva em relação à resistência antimicrobiana, devido ao envolvimento ativo de diversos intervenientes nacionais e locais ao longo do tempo e à cooperação eficaz entre autoridades e empresas farmacêuticas. (21) Contudo, o país enfrenta desafios específicos, como o tamanho reduzido do seu mercado farmacêutico em comparação com outros países da Europa e do mundo. (21) Esse fator resulta numa utilização limitada de produtos farmacêuticos, incluindo grande parte dos antibióticos disponíveis no mercado sueco.

Para lidar com esses desafios e garantir a disponibilidade de antibióticos essenciais, a Suécia conduziu dois estudos pilotos focados em antibióticos, um em 2023 e um em 2016, apenas para antibióticos hospitalares. As tabelas 11, 12, e 13, apresentadas de seguida, resumem os principais aspetos e diferenças entre estes estudos.

Estudo piloto 2023

Stock de Reserva	Garantia de 3 a 6 meses de consumo normal dos antibióticos selecionados.
Compensação Fixa	400.000 SEK (~35.000€) por ano para garantir o stock de antibióticos por 6 meses.
Compensação Adicional	Produtos com vendas abaixo de 850.000 SEK (~75.000€) recebem uma compensação até alcançar esse valor.
Demonstração de stock	As empresas devem apresentar documentação trimestral que comprove o stock de 6 meses de consumo.
Limitação	O estudo focou-se em antibióticos antigos e com valor médico elevado.

Tabela 11 – Aspetos principais do estudo piloto realizado em 2023 na Suécia

Estudo piloto 2016 (antibióticos hospitalares):

Objetivo	Propor modelos para garantir a disponibilidade de antibióticos novos e antigos com disponibilidade insuficiente na Suécia.
Financiamento	Agência de Saúde Pública em cooperação com a Vinnova, que financiou os custos diretos das empresas e parte do trabalho nas três fases do estudo.
Pré-requisitos para o Medicamento	- Valor anual de vendas no mercado sueco não deve exceder 4 milhões de coroas suecas.
	- Atividade comprovada contra Enterobacteriaceae, <i>Pseudomonas aeruginosa</i> e <i>Acinetobacter baumannii</i> resistentes.

Tabela 12 – Aspetos principais do estudo piloto realizado em 2016 para antibióticos hospitalares na Suécia

Conclusões do estudo

Desigual Utilização	Grande procura por alguns antibióticos e baixa por outros, surgindo a necessidade de cancelar ou prolongar contratos.
Desperdício de Antibióticos	Excesso de estoque e descarte de produtos devido à necessidade de grandes armazéns físicos e baixa rotatividade.
Reembolso	O modelo de remuneração garantiu o acesso, mas poderia ser ajustado para incluir um reembolso mais baseado no valor societal.
Recomendações	Adaptar o modelo a outros mercados, iniciar colaborações nórdicas e ajustar o cálculo do stock de segurança para evitar desperdícios.

Tabela 13 – Conclusões principais do estudo piloto realizado em 216 para antibióticos hospitalares na Suécia

4.3.Portugal

4.3.1. Avaliação de tecnologias de saúde em Portugal

A avaliação de medicamentos em Portugal é um processo fundamental para garantir a segurança, eficácia e o acesso equitativo a tratamentos inovadores no Serviço Nacional de Saúde (SNS). Esta avaliação é regulada pelo INFARMED, a Autoridade Nacional do Medicamento e Produtos de Saúde, que utiliza o Sistema Nacional de Avaliação de Tecnologias de Saúde (SiNATS) para tomar decisões informadas sobre o financiamento e a utilização de medicamentos no sistema público de saúde.(38)

O SiNATS foi criado em 2015 e alterado em 2017, o SiNATS tem como objetivo avaliar a qualidade, segurança e efetividade dos medicamentos e dispositivos médicos no contexto do SNS. Este sistema visa garantir a transparência, previsibilidade e equidade no acesso a medicamentos, promovendo uma utilização eficiente dos recursos públicos e maximização dos ganhos em saúde.(38)

Atualmente, o SiNATS não possui diretrizes específicas para a avaliação de antibióticos em Portugal, aplicando-se, assim, as diretrizes gerais estabelecidas. (39)

A avaliação de medicamentos no SiNATS segue um processo estruturado, que envolve várias fases:

Submissão de Pedido de Financiamento: O detentor da Autorização de Introdução no Mercado (AIM) de um medicamento submete um pedido de financiamento público ao INFARMED. Este pedido inclui toda a documentação necessária para avaliar a eficácia, segurança e relação custo-benefício do medicamento.

Avaliação Farmacoterapêutica: Nesta fase, o INFARMED avalia o desempenho clínico do medicamento em comparação com as terapias existentes. Ensaios clínicos aleatorizados e comparativos são os principais métodos utilizados para medir a eficácia relativa e a segurança do medicamento

Avaliação Económica: Caso a avaliação terapêutica demonstre superioridade ou comparabilidade em relação aos tratamentos atuais, o medicamento segue para a fase de avaliação económica. Esta fase inclui uma análise de custo-efetividade e outras abordagens de avaliação económica, como a minimização de custos ou análise de impacto orçamental.

Negociação, recomendação e decisão(38)



Figura 11 – Processo de avaliação de medicamentos no SiNATS(38)

A avaliação de medicamentos no SiNATS utiliza uma abordagem baseada em evidências, que segue o modelo PICO (População, Intervenção, Comparador, Outcomes). Este modelo define claramente os critérios para a inclusão de estudos na avaliação, assegurando que a evidência apresentada é rigorosa e relevante para a tomada de decisão.

População (P): Define-se o grupo-alvo de doentes que beneficiariam do medicamento, com base em características como idade, condição clínica e gravidade da doença.

Intervenção (I): Refere-se ao medicamento que está a ser avaliado, incluindo a sua dosagem e forma de administração.

Comparador (C): A comparação do novo medicamento com os tratamentos existentes (placebo ou outras terapias padrões) é essencial para determinar a sua eficácia relativa.

Outcomes (O): Os resultados clínicos medem o sucesso da intervenção, como a redução de sintomas, melhoria na qualidade de vida ou redução da mortalidade (26,38)

4.3.2. Avaliação de antibióticos em Portugal

Atualmente, em Portugal, encontram-se comercializados 42 antibióticos. Destes 5 apresentam relatório público de avaliação (tabela 14). (40,41)

Denominação Comum Internacional (DCI)	Data do relatório público de avaliação
Imipenem-cilastatin/relebactam	18/10/2023
Ceftazidime/avibactam	14/08/2019
Ceftolozane/tazobactam	05/04/2024
Cefuroxima	11/11/2016
Moxifloxacina	29/11/2013

Tabela 14 – Antibióticos comercializados em Portugal com relatório público de avaliação (40,41)

Um exemplo de um antibiótico para o qual foi realizado um relatório de avaliação pública é o Recarbrio (Imipenem + Cilastatina + Relebactam), um antibiótico utilizado no tratamento de infeções causadas por organismos aeróbios Gram-negativos em adultos com opções de tratamento limitadas. A sua avaliação foi realizada pelo INFARMED, de acordo com o Sistema Nacional de Avaliação de Tecnologias de Saúde (SiNATS). (40,41) A avaliação farmacoterapêutica do Recarbrio focou-se na determinação do seu valor terapêutico em comparação com tratamentos já existentes. Os resultados indicaram que o Recarbrio oferece um valor terapêutico acrescentado, embora não quantificável, em relação ao comparador colistina. Além disso, a avaliação económica incluiu uma análise de custo-efetividade, que ponderou os custos e benefícios do Recarbrio em comparação com a colistina. Esta análise revelou que o Recarbrio é considerado custo-efetivo no contexto português, levando à recomendação do seu financiamento pela Comissão de Avaliação de Tecnologias da Saúde (CATS). Com base nas avaliações farmacoterapêutica e económica, o INFARMED decidiu financiar o Recarbrio para o tratamento de infeções causadas por organismos aeróbios Gram-negativos em adultos com opções de tratamento limitadas. (41)

Certos antimicrobianos apenas devem ser utilizados em determinadas situações como infeções multirresistentes ou infeções causadas por uma bactéria específicas. (39) Um exemplo é o Fetcroja (Cefiderocol). Uma nova cefalosporina que apenas deve ser utilizada em infeções urinárias multirresistentes, e cujo tratamento não foi possível com outros opções de primeiras linhas.(42) Um outro exemplo é o Dovprela (Pretomanid), que é um antituberculoso apenas utilizado na tuberculose multirresistente (resistente a pelo menos a 4 antibióticos utilizados no tratamento da tuberculose, incluindo os antibióticos padrão – isoniazida e rifampicina) ou quando os antituberculosos causam efeitos secundários inaceitáveis.(43) Tanto o cefiderocol como o Dovprela, não se encontram comercializados em Portugal, apesar de aprovados pela EMA. (6)

4.3.3. Modelo de financiamento

Portugal apresenta um modelo de financiamento tradicional, que difere de acordo com o âmbito de dispensa. (44)

No contexto hospitalar, os medicamentos são 100% comparticipados pelo Estado. (44)

No que diz respeito aos medicamentos de dispensa comunitária, o Estado pode comparticipar a aquisição dos medicamentos prescritos aos beneficiários do SNS e de outros subsistemas públicos de saúde. Atualmente, no regime geral de comparticipação, o Estado paga uma percentagem fixa do preço dos medicamentos, conforme os escalões abaixo indicados, de acordo com a sua classificação farmacoterapêutica.

Escalão A: 90 %; Escalão B: 69 %; Escalão C: 37 %; Escalão D: 15 % (44)

Os antibióticos pertencem ao escalão B, com uma comparticipação por parte do estado de 69%. (44)

4.4. Análise comparativa

Como mencionado anteriormente, uma revisão realizada em 2021 analisou todos os antibióticos do código J01 da classificação Anatômica-Terapêutica-Química (ATC) aprovados entre 1º de janeiro de 2010 e 31 de dezembro de 2019 por agências regulatórias como a FDA, EMA, Health Canada e PMDA. Neste período, foram identificados 16 novos antibióticos, dos quais 12 foram aprovados pela EMA, 9 encontram-se comercializados no Reino Unido, 8 na Suécia e 4 em Portugal.

Do conjunto de antibióticos comercializados no Reino Unido, dois (cefiderocol e ceftazidima-avibactam) foram incluídos no modelo de subscrição-pagamento implementado no país, permitindo o financiamento destes através de uma taxa fixa anual, independentemente das vendas.

Em suma, observa-se que o Reino Unido e a Suécia comercializaram mais dos antibióticos, recentemente desenvolvidos, do que Portugal.

Denominação Comum Internacional (DCI)	Aprovado pela FDA	Aprovado pela EMA	Comercializado no Reino Unido	Comercializado na Suécia	Comercializado em Portugal
Cefiderocol	14/11/2019	23/04/2020	Sim	Sim	Não
Lascufloxacin	Não	Não	Não	Não	Não
Lefamulin	19/08/2019	27/07/2020	Não	Não	Não
Imipenem-cilastatin/relebactam	16/07/2019	13/02/2020	Sim	Sim	Sim
Omadacycline	02/10/2018	Não	Não	Não	Não
Sarecycline	01/10/2018	Não	Não	Não	Não
Eravacycline	27/08/2018	20/09/2018	Não	Não	Não
Plazomicin	25/06/2018	Não	Não	Não	Não
Meropenem/vaborbactam	29/08/2017	20/11/2018	Sim	Sim	Não
Delafloxacin	19/06/2017	16/12/2019	Sim	Não	Não
Ceftazidime/avibactam	25/02/2015	23/06/2016	Sim	Sim	Sim
Ceftolozane/tazobactam	14/12/2014	18/09/2015	Sim	Sim	Sim
Oritavancin	06/08/2014	18/03/2015	Não	Não	Não
Tedizolid	20/06/2014	23/03/2015	Sim	Sim	Não
Dalbavancin	23/05/2014	19/02/2015	Sim	Sim	Não
Ceftaroline	29/10/2010	22/08/2012	Sim	Sim	Sim
Total	16	12	9	8	4

Tabela 15 – Antibióticos aprovados pela FDA e EMA no período de 1 de janeiro de 2010 a 31 de dezembro de 2019.

Comercialização no Reino Unido, Suécia e Portugal (40,41)

A tabela 16 apresenta uma comparação entre o Reino Unido, Suécia e Portugal, destacando o impacto das infeções e da resistência antimicrobiana (RAM) no total de mortes em 2019. Em termos absolutos e percentuais, Portugal possui uma taxa maior de mortes atribuídas e associadas à RAM por cada 100.000 habitantes (88,7 e 20,9, respetivamente), o que representa 42,9% e 10,1% do total de mortes, sugerindo uma prevalência significativa do impacto da RAM em comparação aos outros países. Por outro lado, o Reino Unido apresenta o maior número absoluto de mortes associadas e atribuídas às RAM - 35 200 e 7 580, respetivamente.

		Reino Unido	Suécia	Portugal
Mortes que envolveram infeções	Número total	111 000	119 000	22 000
	Por cada 100 000 habitantes	165,6	116,1	206,3
	Percentagem do total de mortes	17,90%	12,70%	18,90%
Mortes associadas a RAM	Número total	35 200	2 750	9 450
	Por cada 100 000 habitantes	52,3	26,9	88,7
	Percentagem do total de mortes	31,50%	23,10%	42,90%
Mortes atribuídas às RAM	Número total	7 580	581	2 230
	Por cada 100 000 habitantes	11,3	5,7	20,9
	Percentagem do total de mortes	6,80%	4,90%	10,10%

Tabela 16 – Mortes relacionadas com infeções ou RAM em 2019, no Reino Unido, Suécia e Portugal(45)

A Figura 12 ilustra a taxa de mortalidade bruta global associada às RAM em 2019, destacando três países: Portugal (PRT) a azul, Reino Unido (GBR) a verde e Suécia (SEW) a laranja. Observa-se que Portugal apresenta uma das maiores taxas de mortalidade associada à RAM, destacando-se em comparação aos demais países. Em contraste, a Suécia apresenta uma das menores taxas. O Reino Unido (GBR), situa-se numa posição intermedia.

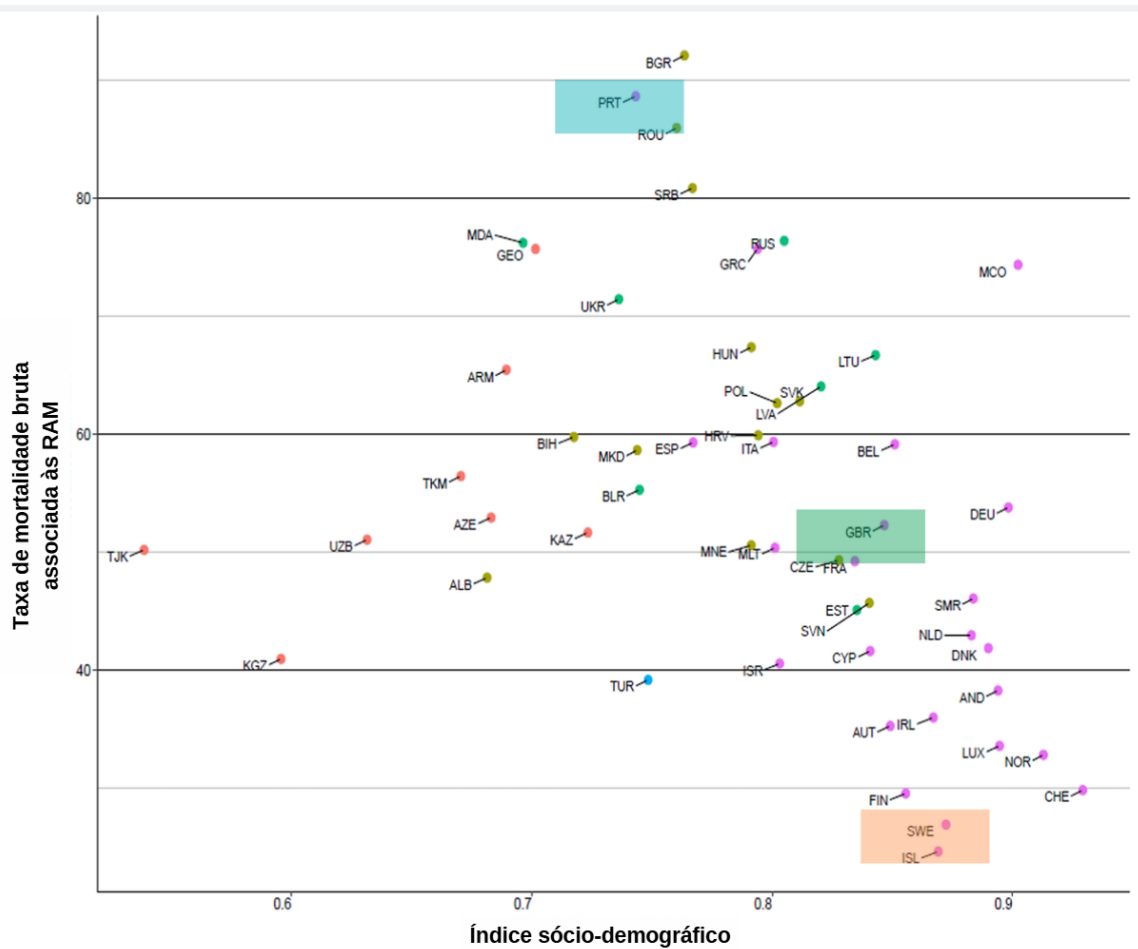


Figura 12 –Taxa de mortalidade bruta global associada às RAM em 2019. PRT=Portugal (Azul); GBR=Reino Unido (Verde); SEW=Suécia (Laranja) (45)

5. Discussão

A presente revisão analisou os modelos de avaliação e pagamento de antibióticos em Portugal, no Reino Unido e na Suécia, destacando a resistência antimicrobiana (RAM) como um dos maiores desafios para a sustentabilidade dos sistemas de saúde. As RAM acarretam um impacto financeiro significativo, aumentando os custos com tratamentos de segunda e terceira linha, associados a complicações e a tempos de internamento mais prolongados.

A **análise dos modelos internacionais** evidencia que o Reino Unido e a Suécia adotaram abordagens mais abrangentes na avaliação e financiamento de antibióticos. No **Reino Unido**, a NICE desenvolve Avaliações de Tecnologias de Saúde (HTA) que integram análises de custo-efetividade e impacto no sistema de saúde. Um aspeto inovador no Reino Unido é a consideração de valores adicionais além dos custos e benefícios clínicos tradicionais, como o impacto de um antibiótico a reduzir a transmissão de resistências e o seu potencial de preservar a eficácia dos tratamentos existentes. Para além disto, foi testado um modelo de subscrição-pagamento, assegurando que os antibióticos inovadores, como o cefiderocol, sejam financiados através de uma taxa anual fixa, independentemente do volume de vendas. Este modelo é particularmente útil em situações em que o uso dos antibióticos deve ser restrito para evitar o surgimento de resistências. Na **Suécia**, embora os esforços tenham sido limitados a estudos piloto, práticas semelhantes têm sido exploradas com foco em garantir que os antibióticos que oferecem benefícios claros na luta contra as RAM possam ser introduzidos de maneira eficiente no mercado.

Para demonstrar que os modelos implementados na Suécia e no Reino Unido possivelmente estão a ter sucesso podemos analisar dois indicadores principais: **a taxa de mortalidade atribuídas às RAM e o número de antibióticos aprovados e comercializados** em cada país. A Suécia apresenta uma taxa de mortalidade atribuída às RAM de 5,7 mortes por cada 100.000 habitantes e apenas 4,9% do total de mortes foram atribuídas às RAM. Embora o Reino Unido tenha uma taxa de mortalidade atribuída às RAM mais alta que a Suécia (11,3 por cada 100.000 habitantes e 6,8% do total de mortes) estes números continuam a ser inferiores aos apresentados por Portugal (20,9 por 100 000 habitantes e 10,10%, respetivamente). Em relação ao número de antibióticos aprovados em cada país, a Suécia tem comercializado 8 dos 12 novos antibióticos aprovados pela

EMA entre 2010 e 2019, sugerindo uma abordagem proativa em garantir que os antibióticos eficazes estejam acessíveis no combate a infeções multirresistentes. O Reino Unido comercializou 9 dos 12 novos antibióticos, e dois desses antibióticos (cefiderocol e ceftazidima-avibactam) foram incluídos no modelo de subscrição-pagamento, demonstrando reconhecimento do valor dos antibióticos inovadores. Em Portugal apenas se encontram comercializados 4 dos 12 antibióticos.

Para além dos países analisados em profundidade, há sinais promissores de uma mudança na forma como outros órgãos de avaliação de tecnologias de saúde podem avaliar os antibióticos.(8) Em dezembro de 2015 foi estabelecido um acordo entre o governo **francês** e a indústria farmacêutica com o objetivo de garantir que os antibióticos sejam financiados com base em critérios que reconheçam os seus benefícios significativos para a saúde pública. A agência responsável pela Avaliação de Tecnologias de Saúde (HTA) classifica os medicamentos de acordo com seu valor terapêutico, utilizando uma escala que vai do nível I (Benefício maior) ao nível V (Benefício não existente). Para medicamentos classificados nos níveis I, II e III, o financiamento deve ser pelo menos equivalente ao praticado no Reino Unido, Itália, Alemanha e Espanha. Este sistema foi aplicado aos antibióticos classificados com o nível IV. Em 2021, foi estendido para antibióticos aprovados em ensaios clínicos com base no princípio da não inferioridade.(18) Esta abordagem representa uma diferença significativa em relação a outras classes de medicamentos, que precisam alcançar classificações I, II ou III (benefício maior, importante e moderado, respetivamente). A medida é particularmente relevante porque a classificação IV é a mais provável para novos antibióticos destinados ao tratamento de organismos resistentes. (8) Na **Alemanha** em abril de 2016, o governo e a indústria farmacêutica chegaram a um acordo para promover um ambiente farmacêutico inovador no país. A definição de benefício clínico foi corrigida, de modo a incluir os padrões de resistências.(8) Isto significa que os antibióticos, que têm como alvo microorganismos resistentes, não estão sujeitos a comparação de custos com outros tratamentos já existentes para a mesma situação. Em 2020, foi introduzido o *Act on Fair Competition*, que acelera a avaliação dos benefícios dos antimicrobianos contra alvos multirresistentes. Isto foi implementado com sucesso para o antibiótico Feteroja (Cefiderocol).(46) Estes movimentos indicam uma crescente consciencialização e potencial adaptação nos processos de avaliação e reembolso de antibióticos, refletindo a

importância de reconhecer e valorizar adequadamente os benefícios únicos destes medicamentos para a saúde pública e a resistência antimicrobiana.(8)

Quando comparado a outros países europeus, como o Reino Unido, **Portugal** carece de diretrizes claras e específicas para a avaliação de antibióticos, o que limita o reconhecimento do valor terapêutico completo desses medicamentos. A ausência de normas e a falta de uma abordagem mais abrangente podem dificultar a captação de elementos adicionais de valor, como o impacto das RAM na saúde pública e os benefícios indiretos, como o valor de seguro e de transmissão.

A introdução de **abordagens inovadoras no Sistema Nacional de Avaliação de Tecnologias de Saúde (SiNATS)** poderia representar uma solução viável para lidar com os desafios impostos pelas RAM. Portugal poderia adotar um modelo que não apenas avalie o custo-efetividade e desempenho clínico do medicamento em comparação com as terapias, mas que também incorpore elementos de valor adicionais, como o impacto na saúde pública e outros benefícios como o valor de seguro e de transmissão.

Além disso, deve-se considerar a criação de **mecanismos** que promovam a pesquisa e o desenvolvimento de novos antibióticos. Como evidenciado pelos exemplos da Suécia e do Reino Unido, mecanismos de incentivo financeiro podem servir como ferramenta fundamental para atrair investimentos da indústria farmacêutica, garantindo que antibióticos voltados para infecções multirresistentes sejam comercialmente viáveis.

Uma das **limitações** mais significativas deste estudo foi a quantidade limitada de relatórios de avaliação pública para antibióticos em Portugal. Essa lacuna restringe a análise do impacto dos antibióticos no sistema de saúde nacional, dificultando comparações diretas com outros países. Outra limitação foi a restrição do estudo a três países. A escolha da Suécia e do Reino Unido, contudo, foi estratégica, dado que ambos os países têm implementado modelos inovadores que servem de referência para possíveis adaptações ao sistema português.

6. Conclusão

Este estudo analisou os modelos de avaliação económica e pagamento de antibióticos em Portugal, no Reino Unido e na Suécia, com o objetivo de identificar boas práticas que possam ser aplicadas ao contexto português. Enquanto Portugal ainda enfrenta lacunas significativas na avaliação e financiamento de novos antibióticos, países como o Reino Unido e a Suécia têm explorado modelos inovadores, como o pagamento por subscrição e a incorporação de novos elementos de valor nas avaliações de tecnologias de saúde (HTA), que reconhecem o impacto único dos antibióticos na saúde pública.

A inovação nos mecanismos de financiamento e desenvolvimento de antibióticos é crucial para enfrentar os desafios impostos pela resistência antimicrobiana. Modelos como o do Reino Unido, que dissociam os pagamentos do volume de vendas e consideram benefícios adicionais, como a redução da transmissão e a preservação de antibióticos para futuras gerações, destacam-se como exemplos de boas práticas que garantem a sustentabilidade do mercado de antimicrobianos.

No contexto português, a adaptação de tais modelos pode oferecer soluções para melhorar o acesso a novos antibióticos e incentivar a inovação, enquanto assegura a sustentabilidade do sistema de saúde. A implementação de mecanismos "Pull" e "Push", como subsídios à investigação e reembolsos baseados em valor, poderá atrair mais investimentos para o desenvolvimento de antimicrobianos, reduzindo a dependência dos antibióticos existentes e limitando o aumento das resistências.

Desta forma, este estudo propõe que a adoção de um modelo de avaliação económica mais abrangente e alinhado com as boas práticas internacionais é fundamental para Portugal. Essa abordagem será essencial não só para mitigar os efeitos da resistência antimicrobiana, mas também para garantir que os tratamentos permaneçam eficazes a longo prazo, protegendo a saúde pública e a sustentabilidade financeira dos sistemas de saúde.

Bibliografia

1. Tackling drug-resistant infections globally: final report and recommendations the review on antimicrobial resistance chaired by jim o'neill. 2016.
2. Hutchings M, Truman A, Wilkinson B. Antibiotics: past, present and future. Vol. 51, Current Opinion in Microbiology. Elsevier Ltd; 2019. p. 72–80.
3. Chakraborty N, Jha D, Roy I, Kumar P, Gaurav SS, Marimuthu K, et al. Nanobiotics against antimicrobial resistance: harnessing the power of nanoscale materials and technologies. Vol. 20, Journal of Nanobiotechnology. BioMed Central Ltd; 2022.
4. Fetcroja [Internet]. 2023. European Medicines Agency.
5. Harbarth S, Theuretzbacher U, Hackett J. Antibiotic research and development: Business as usual? Journal of Antimicrobial Chemotherapy. 2014 Nov 12;70(6):1604–7.
6. Outtersson K, Orubu ESF, Rex J, Ardal C, Zaman MH. Patient Access in 14 High-Income Countries to New Antibacterials Approved by the US Food and Drug Administration, European Medicines Agency, Japanese Pharmaceuticals and Medical Devices Agency, or Health Canada, 2010-2020. Clinical Infectious Diseases. 2022 Apr 1;74(7):1183–90.
7. Antibacterial products in clinical development for priority pathogens [Internet]. 2024 [Consultado em agosto 2024]. World Health Organization. Disponível em: <https://www.who.int/observatories/global-observatory-on-health-research-and-development/monitoring/antibacterial-products-in-clinical-development-for-priority-pathogens#scope-and-limitations>
8. Schaffer SK, West P, Towse A, Henshall C, Mestre-Ferrandiz J, Masterton R, et al. Assessing the Value of New Antibiotics: Additional Elements of Value for Health Technology Assessment Decisions. 2017.
9. Woods B, Schmitt L, Jankovic D, Kearns B, Scope A, Ren K, et al. Final report for the technology evaluation of cefiderocol for treating severe aerobic Gram-negative bacterial infections Acknowledgements. 2021.
10. Antimicrobial products subscription model: guidance on commercial arrangements [Internet]. 2024. Disponível em: <https://www.who.int/publications/i/item/no-time-to-wait-securing-the->
11. Matrujyoti Pattnaik, SPattnaik, JPradhan, DBhattacharya. Antimicrobial resistance and its possible implications in the future: a mini review. Int J Community Med Public Health. 2023;
12. Rothery C, Woods B, Schmitt L, Claxton K, Palmer S, Sculpher M. Framework for value assessment of new antimicrobials Implications of alternative funding arrangements for NICE Appraisal funding.
13. WHO: Antimicrobial resistance [Internet]. 2023 [Consultado em setembro 2024]. Disponível em: [https://www.who.int/news-room/fact-sheets/detail/antimicrobial-resistance#:~:text=Antimicrobial%20resistance%20\(AMR\)%20is%20one%20of%20the%20top%20global](https://www.who.int/news-room/fact-sheets/detail/antimicrobial-resistance#:~:text=Antimicrobial%20resistance%20(AMR)%20is%20one%20of%20the%20top%20global)
14. Antimicrobial resistance : Real threat for the clinician. 2024 May;
15. One Health Trust: Resistance Map [Internet]. [Consultado em setembro 2024]. Disponível em: <https://resistancemap.onehealthtrust.org/AntibioticResistance.php>
16. The State of the World's Antibiotics 2021 A Global Analysis of Antimicrobial Resistance and Its Drivers [Internet]. Disponível em: <https://resistancemap.cddep.org/>.
17. European Centre for Disease Prevention and Control Latest surveillance data on antimicrobial consumption [Internet]. 2022 [Consultado em setembro 2024]. Disponível em:

- https://qap.ecdc.europa.eu/public/extensions/AMC2_Dashboard/AMC2_Dashboard.htm#eu-consumption-tab
18. Anderson M, Panteli D, Van Kessel R, Ljungqvist G, Colombo F, Mossialos E. Challenges and opportunities for incentivising antibiotic research and development in Europe [Internet]. 2023. Disponível em: <http://creativecommons.org/licenses/by/4.0/>
19. Cinco razões para nos preocuparmos com a resistência aos agentes antimicrobianos (RAM) [Internet]. 2024. Conselho Europeu. Conselho da União Europeia.
20. i2023_AMR-2020-Progress-Report.
21. en-forstudie-om-en-ny-ersattningsmodell-for-att-tillhandahalla-ett-buffertlager-av-vissa-antibiotikaprodukter.
22. Franklin Meg EM. Cost Burden of Patients with Oral Antibiotic Treatment Failure for Uncomplicated Urinary Tract Infection in the United States. 2023 Dec;
23. Kailey Ben-Sassi SS. Impact of first-line dalbavancin for cellulitis on hospital admissions and costs: A case series. 2024 May;
24. Renwick MJ, Brogan DM, Mossialos E. A systematic review and critical assessment of incentive strategies for discovery and development of novel antibiotics. Vol. 69, Journal of Antibiotics. Nature Publishing Group; 2016. p. 73–88.
25. NICE reaches important milestone in the UK's efforts to tackle antimicrobial resistance [Internet]. 2022. National Institute for Health and Care Excellence.
26. cki. Methods for health economic evaluations-A guideline based on current practices in Europe. 2015.
27. Russo S, Jongerius C, Faccio F, Pizzoli SFM, Pinto CA, Veldwijk J, et al. Understanding Patients' Preferences: A Systematic Review of Psychological Instruments Used in Patients' Preference and Decision Studies. Vol. 22, Value in Health. Elsevier Ltd; 2019. p. 491–501.
28. Rex JH, Outtersen K. Antibacterial R&D at a crossroads: We've pushed as hard as we can ... now we need to start pulling! Vol. 73, Clinical Infectious Diseases. Oxford University Press; 2021. p. E4451–3.
29. Folkhälsomyndigheten. Tillgänglighet till vissa antibiotika [Internet]. Disponível em: www.folkhalsomyndigheten.se/publicerat-material/.
30. Baraldi E, Ciabuschi F, Leach R, Morel CM, Waluszewski A. Exploring the obstacles to implementing economic mechanisms to stimulate antibiotic research and development: A multi-actor and system-level analysis. Am J Law Med. 2016 May 1;42(2–3):451–86.
31. Comment Incentivising antibiotic research and development: is the UK's subscription payment model part of the solution? [Internet]. Disponível em: www.thelancet.com/infection
32. James Love-Koh. NICE leads the way to develop a new approach to routinely value and pay for crucial antimicrobials. 2022.
33. Provision of [a New][an Existing] Antimicrobial to the NHS in England via a subscription-based payment model Invitation to Submit Final Tender Stage 3(b) Tender Reference: [xxxx] AMR003 Commercial in Confidence 2.
34. Antimicrobial Products Subscription Model: Product Award Criteria.
35. Guide to the methods of technology appraisal 2013 Process and methods [Internet]. 2013. Disponível em: www.nice.org.uk/process/pmg9
36. Annex 7: health technology assessment process.
37. Jonsson E. History of health technology assessment in Sweden. Vol. 25, International Journal of Technology Assessment in Health Care. 2009. p. 42–52.
38. Avaliação de tecnologias de saúde. Infarmed [Internet]. [Consultado em outubro 2024]. Disponível em: <https://www.infarmed.pt/web/infarmed/entidades/medicamentos-uso->

- humano/avaliacao-tecnologias-de-saude#:~:text=Em%202015,%20foi%20criado%20o%20Sistema%20Nacional%20de%20Avalia%C3%A7%C3%A3o%20de
39. Lista de novas DCI/ indicações terapêuticas com financiamento público [Internet]. 2023. Infarmed - Autoridade Nacional do Medicamento e Produtos de Saúde.
 40. Infomed [Internet]. [Consultado em outubro 2024]. Infarmed. Disponível em: <https://extranet.infarmed.pt/INFOMED-fo/#:~:text=Gostar%C3%ADamos%20de%20lhe%20mostrar%20uma%20descri%C3%A7%C3%A3o%20aqui,%20mas%20o%20site>
 41. Relatório público de avaliação recarbrio (imipenem + cilastatina + relebactam).
 42. Fetroja [Internet]. 2023. European Medicines Agency.
 43. Drovprela [Internet]. 2023. European Medicines Agency.
 44. Comparticipação / Avaliação prévia hospitalar [Internet]. [Consultado em outubro 2024]. Infarmed. Disponível em: <https://www.infarmed.pt/web/infarmed/entidades/medicamentos-uso-humano/avaliacao-tecnologias-saude/avaliacao-terapeutica-economica/comparticipacao/-avaliacao-previa-hospitalar>
 45. Mestrovic T, Robles Aguilar G, Swetschinski LR, Ikuta KS, Gray AP, Davis Weaver N, et al. The burden of bacterial antimicrobial resistance in the WHO European region in 2019: a cross-country systematic analysis. *Lancet Public Health*. 2022 Nov 1;7(11):e897–913.
 46. Anderson M, Panteli D, Van Kessel R, Ljungqvist G, Colombo F, Mossialos E. Challenges and opportunities for incentivising antibiotic research and development in Europe [Internet]. 2023. Disponível em: <http://creativecommons.org/licenses/by/4.0/>